

**FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1970

THESE

N^o

3

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Philippe SCHULTZ

Né le 29 avril 1944 à NEUILLY/SEINE (92)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

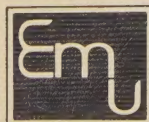
ETUDE DE L'HYPOPARATHYROIDIE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE

OU PRIMITIVE AVEC UNE REVUE DE LA LITTERATURE

A propos de deux observations néo-natales

Président : M. P. MOZZICONACCI

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Philippe SCHULTZ

Né le 29 avril 1944 à NEUILLY/SEINE (92)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**ETUDE DE L'HYPOPARATHYROIDIE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE
OU PRIMITIVE AVEC UNE REVUE DE LA LITTERATURE**

A propos de deux observations néo-natales

Président : M. P. MOZZICONACCI

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A MES PARENTS

"Oh mon Père, Oh ma mère ...

C'est à vous que je dois tout"

PASTEUR

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre MOZZICONACCI

Nous lui exprimons notre très profonde reconnaissance
de nous avoir donné l'idée de ce travail, et de bien
avoir voulu accepter la présidence de notre thèse.
Nous le remercions pour son enseignement.

A Monsieur le Docteur PHAM-HUU-TRUNG

Qui nous a guidé dans ce travail et dans nos recherches
et ne nous a pas ménagé ses conseils ni son temps.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre MONZIEUX

Nous lui exprimons notre très profonde reconnaissance
de nous avoir donné l'idée de ce travail, et de bien
avoir voulu accepter la présidence de notre thèse.
Nous le remercions pour son enseignement.

A Monsieur le Docteur PHAM-HUU-TRUNG

Qui nous a guidé dans ce travail et dans nos recherches
et ne nous a pas ménagé ses conseils ni son temps.

A mes Maîtres :

Monsieur le Professeur Maurice KAPLAN

Monsieur le Professeur DOMART

Monsieur le Docteur Bernard JAMAIN

Monsieur le Docteur MICHON

Monsieur le Professeur agrégé J.L. BEAUMONT

Monsieur le Professeur DUPERRAT

Monsieur le Docteur R. ISRAEL - ASSELAIN

Monsieur le Professeur agrégé PERROTIN

Monsieur le Docteur MOUCHET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551621_0035

CHAPITRE I

Rappels historiques, embryologiques, anatomiques, histologiques et physiologiques de la glande parathyroïdienne.

L'hypoparathyroïdie dite chronique ou essentielle a été décrite pour la première fois par ALBRIGHT en 1926. Il a publié cette première observation avec ELLSWORTH et, déjà à ce moment, la description clinique de la maladie était presque complète ; la tétanie en représentait l'aspect essentiel. Il faut ici rendre hommage à l'école Française pour les premières descriptions de ce syndrome tétanique. Ce furent DANCE et TONNELLE au XIX^e siècle, internes de 1830 à 1832 à l'hôpital des Enfants Malades à Paris qui donnèrent la première description clinique des "Tétanies intermittentes curables" ou nouvelle maladie convulsive.

Vingt années plus tard CORVISART donna son nom à la maladie et TROUSSEAU en présenta le tableau clinique dans une leçon restée célèbre en 1853. Il nota la contracture spéciale des extrémités et rattacha le laryngospasme à la tétanie. Plus tard le cadre de la tétanie fut élargi tout en lui donnant des limites plus précises.

Les débuts de l'électrologie, grâce aux travaux de KUSSMAUL et BENEDICT sur les effets des courants galvaniques et faradiques mirent en évidence l'hyperexcitabilité neuro-musculaire. CHVOSTECK retrouva ensuite celle-ci cliniquement dans le domaine du nerf facial tandis que LESNE, TURPIN et BOURGUIGNON les mesurèrent par l'étude des chronaxies.

Puis l'école des physiologistes avec REVERDIN, KOCHER et HARVIER découvrit alors le rôle des glandes parathyroïdiennes dans les tétanies post-opératoires et les lésions anatomiques parathyroïdiennes présentes au cours de certaines tétanies infantiles.

La parathyroïde n'avait été identifiée qu'une cinquantaine d'années auparavant par REMAK en 1855 et par VIRCHOW en 1863 ; mais ils considéraient que c'était une thyroïde accessoire ou un ganglion lymphatique. C'est un Suédois Ivar SANDSTRÖM qui en 1880 reconnut et décrivit celles-ci comme une structure séparée et leur donna le nom de "glandula parathyroïdae" ; il en remarqua quatre régulièrement et observa les structures histologiques de cette nouvelle glande qui était différente de celle du tissu parathyroïdien. Il fallut attendre encore de nombreuses années pour que les physiologistes percent quelques uns des mystères de cette glande endocrine. Et ce n'est que beaucoup plus tard que l'hormone fut isolée et obtenue à l'état pur. Les premiers extraits glandulaires furent préparés par COLLIP puis par CLARK, SCOTT et HANSON et plus récemment en 1961 un extrait d'hormone pur a été isolé.

Mais ce sont aussi les progrès de la biochimie qui ont permis de franchir de nouvelles étapes. En 1900 LOEB et Mac CALLUM notèrent un abaissement constant de la calcémie et l'intérêt de la thérapeutique calcique au cours de la tétanie. Plus récemment la diminution de la seule fraction ionisée du calcium est rendue responsable de la tétanie hypocalcémique. Des études actuelles tendent à faire jouer un rôle important au magnésium.

Enfin à l'heure actuelle on tend à rattacher l'hypoparathyroïdie idiopathique au cadre des maladies autoimmunes et la recherche d'une étiologie se fait dans le sens de l'immunologie. Une autre recherche moderne mais dont le principe est déjà ancien est le dosage de l'hormone parathyroïdienne qui peut se réaliser aux Etats-Unis mais la technique n'est pas encore parfaite.

L'ensemble de ces travaux dont le début remonte au milieu du siècle précédent et qui furent dus à des chercheurs de tous les pays, ont permis de décrire et d'envisager la physiopathologie sinon l'étiologie de cette maladie.

On peut décrire trois périodes dans la description de l'hypoparathyroïdie idiopathique chronique. Après la description initiale de la maladie par ALBRIGHT en 1926, elle représentait un tout qui était bien coordonné tant sur le plan clinique, que biologique et tout paraît clair sauf bien entendu l'étiologie qui reste obscure malgré quelques hypothèses audacieuses avancées.

Mais en 1942 le même auteur ALBRIGHT décrit une maladie semblable mais qui ne répond pas à la parathormone. Cette nouvelle identité est appelée par un jeu de mot de l'auteur "pseudo-hypoparathyroïdie", et le nom reste à la maladie. Une troisième période tend à démontrer la pauvreté des signes qui séparent l'hypoparathyroïdie et la pseudo-hypoparathyroïdie et notamment le peu de valeur du test à la parathormone. A l'heure actuelle on tend à bien séparer les deux maladies qui sont bien différentes tant sur le plan clinique que sur le plan physiopathologique.

Après ce rappel historique de l'ensemble de la parathyroïde et en particulier de l'hypoparathyroïdie, il paraît souhaitable de retracer rapidement l'embryogenèse de cette glande d'autant que sa pathologie peut être associée à un autre élément de même origine embryologique : le thymus.

Les glandes parathyroïdiennes proviennent des poches ectobranchiales (épiblastiques), en particulier de la troisième et de la quatrième. La troisième poche donne plusieurs formations : l'ébauche de la parathyroïde inférieure qui apparaît à son bord dorsal et l'ébauche thymique (tout au moins la branche centrale) par son bord dorsal. La parathyroïde qui naît de cette poche est dite parathyroïde III par analogie avec son origine. La quatrième poche donne par sa paroi dorsale la parathyroïde supérieure appelée parathyroïde IV comme précédemment.

Une étape importante se produit alors dans l'embryogénèse : la déflexion de la partie cervicale et la descente du cœur et des gros vaisseaux. C'est à ce moment que la parathyroïde III qui paraît suivre l'ébauche thymique dans sa descente vers la région thoracique, croise la parathyroïde IV et descend plus ou moins bas.

Ce bref rappel de l'embryologie des glandes parathyroïdiennes permet de comprendre l'anatomie de celles-ci. Une brève étude de cette anatomie paraît nécessaire. Nous tirerons les éléments de ce rappel du livre d'anatomie de ROUVIERE.

Elles sont oblongues ; leur couleur varie du beige café au lait au sépia. Elles sont habituellement au nombre de quatre : deux supérieures et deux inférieures. Elles sont situées sur la face postérieure du corps thyroïde, mesurant en moyenne 8 millimètres de longueur et 4 de largeur sur 3 d'épaisseur. Elles pèsent environ 40 milligrammes. Parfois les parathyroïdes supérieures sont absentes mais il semblerait qu'il s'agisse de défaut de dissection. Au point de vue rapport les parathyroïdes supérieures se trouvent sur le bord postéro-interne des lobes latéraux du corps thyroïde au-dessus du point de pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure. Les parathyroïdes inférieures se trouvent sur le même bord postéro-interne du corps thyroïde en-dehors du récurrent au-dessous de la terminaison de l'artère thyroïdienne inférieure contre les premiers anneaux de la trachée. En fait le siège des parathyroïdes est très variable surtout pour le groupe inférieur qui est souvent situé très bas (entraîné par la descente du thymus). On ne trouve que rarement une glande dans la partie supérieure de la thyroïde. En fait quel que soit leur siège, elles sont enrobées dans la graisse de la région postéro-thyroïdienne. Elles sont situées soit sur la face extérieure, soit dans l'épaisseur de la gaine thyroïdienne, soit enfin sur la surface intérieure de cette gaine, alors comprises entre la gaine et la capsule thyroïdienne. Enfin pour certains auteurs les parathyroïdes sont en rapport parfois avec le thymus ou ses résidus chez l'adulte. Souvent dans ces coulées thymiques on découvre des ilots de cellules parathyroïdiennes.

L'étude même sommaire de l'anatomie de cette glande ne saurait se terminer sans un rappel de sa vascularisation qui est, fait fondamental, de nature terminale. Chacune des parathyroïdes reçoit une artère spéciale. Celles des parathyroïdes inférieures naissent de la thyroïdienne inférieure ; celles des parathyroïdes supérieures proviennent d'une branche terminale de la thyroïdienne inférieure, soit de l'anastomose postérieure qui unit la thyroïdienne supérieure et inférieure ou encore mais très rarement soit de la thyroïdienne supérieure. On rappellera à nouveau que l'irrigation est de type terminal.

Enfin les lymphatiques sont indépendants de ceux du corps thyroïde et sont tributaires d'un ganglion de la chaîne récurrentielle ou de la chaîne jugulaire interne. Les nerfs accompagnent les artères.

Cette étude rapide de l'anatomie de la parathyroïde permet de dégager plusieurs notions : la position variable souvent basse en rapport avec des résidus thymiques et l'irrigation de type terminal unique.

La physiologie des parathyroïdes nous retiendra plus longuement (28,39,79,83,168) car elle permet de comprendre la physiopathologie de l'hypoparathyroïdie.

L'étude de l'hypoparathyroïdie a été effectuée très tôt en réalisant des ablations expérimentales des parathyroïdes chez différents animaux. Pour le chien on peut créer une hypoparathyroïdectomie aiguë en enlevant les glandes parathyroïdiennes soit électivement, soit en prélevant tout le bloc thyroïdien. Des contractions musculaires apparaissent dans les 48 heures ; elles sont fasciculaires. L'animal devient anxieux, inquiet. Les contractures s'étendent et déterminent des mouvements (attitude en opisthotonos de l'animal, trismus et contracture des muscles respiratoires pouvant aboutir à la mort). En dehors des signes musculaires on note les signes nerveux : parésies, augmentation des réflexes, des troubles cardio-vasculaires : tachycardie, des troubles digestifs : diarrhée, des troubles thermiques : hyperthermie lors des accès de contractures. L'évolution est brève, l'animal meurt en quelques jours soit par asphyxie, soit par hyperthermie soit enfin par cachexie.

L'étude biologique montre les caractères de l'hypoparathyroïdie classique. L'électromyogramme met en évidence une hyperexcitabilité neuromusculaire aux différents courants excitateurs (doublets ou multiplets). On observe sur l'électrocardiogramme un allongement de l'espace Q-T. Le calcium sanguin s'abaisse immédiatement et atteint la moitié et en-dessous de sa valeur normale. La phosphatémie s'élève avec un léger retard par rapport aux modifications de la calcémie. Au point de vue urinaire on observe une hypophosphaturie et une hypocalciurie. L'ordre d'apparition des différents signes biologiques est le suivant : tout d'abord une diminution de l'élimination urinaire du phosphore, puis une diminution de la calcémie, puis l'hypocalciurie apparaît, suivie par une augmentation lente de la phosphatémie, la phosphaturie s'élevant en dernier le troisième jour.

Cette hypoparathyroïdie qui est trop aiguë chez le chien a été réalisée chez le rat, animal beaucoup moins sensible, ce qui permet d'observer des hypoparathyroïdies chroniques. Le rat certes s'il a des contractions musculaires n'a pas les grands accès tétaniques rencontrés chez le chien. On peut alors mettre en évidence d'autres signes : les signes trophiques (hypoplasie de l'émail des dents, cataracte, troubles du pelage et ulcérations au niveau des pattes). Les signes biologiques sont les mêmes que ceux précédemment étudiés.

L'hypocalcémie fut le premier signe identifié et le seul en 1909. Il est précoce et durable et définitif chez le chien.

Ce n'est que récemment que l'hormone a été isolée à l'état pur par chromatographie sur une colonne à résine échangeuse d'ions. Il s'agit d'un polypeptide dont le poids moléculaire est petit (9.200) ; mais la disposition des acides aminés à l'intérieur de la molécule reste encore inconnue. L'activité paraît être liée aux vingt derniers acides aminés qui sont du côté du carboxyle terminal. Et seuls seize paraissent déterminant dans l'activité biologique de l'hormone. Les quatre derniers acides sont porteurs de la spécificité d'espèce et sont responsables de la nature antigénique de l'hormone. En effet la parathormone est douée de propriétés immunologiques par formation d'anti-corps anti-parathormone. Et la partie douée de cette activité immunologique est également celle qui est active biologiquement. Cela permet de réaliser un dosage de l'activité biologique de l'hormone (dosage radio-immunologique).

Les méthodes de dosages proposées sont nombreuses mais toutes assez décevantes car elles sont biologiques. L'unité Collip est le centième de la quantité nécessaire pour élever de 50 milligrammes par litre la calcémie d'un chien de 20 kg en 18 heures. L'unité U.S.P. est moins utilisée ; c'est la quantité suffisante pour faire monter la calcémie d'un chien de 16 à 18 kg de 10 mg en 18 heures ; l'unité Collip vaut à peu près 5 unités U.S.P. D'autres méthodes de dosage ont été utilisées récemment : dosage de la calcémie de rats préalablement parathyroïdectomisés, étude de l'activité phosphaturique qui est plus précoce que l'action hypercalcémiant de l'hormone, mesure de l'élévation de la radio-activité plasmatique de rats ayant préalablement reçu du calcium radio-actif, étude de l'activité ostéo-clastique d'une culture osseuse.

L'action de l'hormone parathyroïdienne se situe à différents niveaux : l'os, le rein, l'intestin et également sur d'autres ions (en particulier sur des ions bivalents).

L'action sur l'os est complexe. Il semble que celle-ci soit ostéoclastique. En effet, elle stimule la destruction de l'os par les ostéoclastes : la mise en culture de l'os avec de la parathormone en faible quantité détermine une involution des ostéoblastes et un arrêt de la synthèse du tissu osseux avec une prolifération ostéoclastique. Trois hypothèses sont alors possibles : ou bien la parathormone détache directement le calcium du cristal osseux, ou bien elle agit sur la substance fondamentale qu'elle désorganise en dépolymérisant les mucopolysaccharides ou bien enfin, elle peut agir sur les ostéocytes et sur les ostéoclastes au niveau des systèmes enzymatiques détruisant l'os (activant la production mitochondriale nécessaire pour l'activité enzymatique). Cette activité ostéoclastique a pour résultante la mobilisation du calcium de l'os vers les liquides interstitiels. Le processus biochimique intime est encore incertain. La parathormone ou bien altère le niveau du métabolisme glucidique de l'os (en diminution des oxydations et accumulation des citrates ou augmentation de l'utilisation du glucose et augmentation de la production de lactate ou enfin une autre hypothèse : il y a augmentation de transformation de glucose et de lactate en carbone dioxyde). Donc la parathormone altère le métabolisme glucidique de telle sorte que les chélateurs ou les acides (citriques, succinate ou carbone dioxyde) s'accumulent suffisamment pour dissoudre le cristal osseux. La parathormone possède donc un rôle certain dans l'ostéolyse bien que le mécanisme reste encore discuté.

L'action sur les ostéoblastes paraît aussi assez certaine bien que moins sure. L'ostéogénèse provoque une accrétion du calcium sur l'os (environ 1150 mg par jour) et l'ostéolyse en libère à peu près autant. In vivo l'administration de parathormone amène une formation d'os, ce qui est prouvé radiologiquement et histologiquement : les travées osseuses sont bourrées d'ostéoblastes qui sont volumineux. In vitro les cultures d'os en présence de parathormone montrent une augmentation de l'incorporation du glucose et de la proline et une augmentation de la consommation d'oxygène avec une production d'acide lactique.

Donc l'action ostéogénique semble se faire à deux endroits : sur la trame protéique et sur les ostéoblastes.

Normalement il existe un équilibre entre l'ostéolyse et l'ostéogénèse ce qui assure le pool calcique.

Si la parathormone joue un rôle fondamental au niveau de l'os sur le métabolisme du calcium, elle tient aussi une place importante dans celui du phosphore. Elle mobilise le phosphore osseux ; le phosphore et le calcium étant mobilisés concurremment.

La parathormone a également une action sur l'intestin en favorisant l'absorption intestinale du calcium. Une preuve indirecte est apportée par la mesure du calcium 45 radio-actif sur une anse retournée. Dans le liquide baignant l'anse intestinale on ajoute du calcium 45 et on mesure le calcium à l'intérieur de l'anse après parathyroïdectomie le transfert du calcium est réduit de moitié. In vivo on peut mettre en évidence cette action de la parathormone en étudiant les bilans calciques. Ce bilan tombe de 50 à 20 % dans les hypoparathyroïdies, alors qu'il passe de 50 à 80 % dans les hyperparathyroïdies. Pour que la parathormone puisse agir il faut qu'un certain nombre de facteurs soient réunis. Le calcium doit être présent sous forme absorbable ; c'est-à-dire sous forme ionisée, que le pH soit alcalin, qu'il y ait une quantité optimum de graisses, de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques. D'autre part la parathormone ne peut agir qu'en présence de vitamine D. Le mode d'action reste hypothétique. La parathormone favoriserait les transferts actifs à travers la membrane cellulaire en augmentant la quantité d'énergie disponible ; cette action se situerait au niveau des mitochondries.

Le troisième lieu d'impact de la parathormone se trouve au niveau des reins ; elle joue sur cet organe un rôle dans l'élimination du calcium et du phosphore.

L'hormone parathyroïdienne favorise la réabsorption du calcium. En effet après parathyroïdectomie la calciurie augmente (puis elle diminue du fait de la diminution du pool calcique) ; les hyperparathyroïdies s'accompagnent d'une hypercalcémie mais beaucoup moins élevée que dans les autres hypercalcémies (myélomes, perfusions de calcium etc...)

Le transfert du calcium s'effectue au niveau des cellules tubulaires et l'hormone agit plus particulièrement sur les mitochondries des cellules. La parathormone n'exercerait son action de réabsorption de calcium qu'en présence de vitamine D.

La réabsorption du calcium s'accompagne d'une élimination du phosphore par le rein, ce qui donne pour résultat une hyperphosphaturie. Cette réabsorption se fait au niveau du tube contourné proximal ; l'action de l'hormone se situe au niveau des mitochondries dont elle active les transferts des phosphates. L'action se situe bien au stade enzymatique car la consommation d'oxygène est augmentée sous parathormone. Toutes ces localisations ont été réalisées par la méthode du stop-flow.

Le métabolisme du phosphore dépend aussi au niveau du rein de la parathormone. En effet, elle diminue la réabsorption du phosphore par la cellule tubulaire. Il a été discuté une éventuelle participation du tubule à une sécrétion physiologique du phosphore mais en fait ces données restent très hypothétiques. Le point d'impact de la parathormone se situe là aussi au niveau des mitochondries des cellules tubulaires. Elle active ainsi le transfert des phosphates. Cette action s'exerce probablement sur des systèmes enzymatiques car la consommation d'oxygène est augmentée en présence de parathormone.

La parathormone possède également une action au niveau du rein sur les autres ions en particulier sur les ions bivalents. Pour le magnésium l'action de l'hormone est discutable : pour certains dans l'hypoparathyroïdie on peut observer une hypomagnésémie qui est significative comparée à des sujets normaux, mais pour d'autres la parathormone ne semble pas jouer de rôle important dans la régulation du magnésium. On note aussi une diminution de l'acide citrique (ion bivalent) chez les hypoparathyroïdiens et celui-ci revient à la normale après parathormone. Chez l'homme on remarque aussi une élévation de l'acide urique qui n'est pas retrouvée chez le rat.

L'hormone est sécrétée à partir de la glande parathyroïdienne sous l'influence du taux de la calcémie ; le phosphore ne joue aucun rôle dans cette régulation. Le mécanisme de régulation est un mécanisme dit de retro-contrôle : toute augmentation de la calcémie entraîne une diminution de la sécrétion de l'hormone, mais au contraire une diminution de la calcémie est responsable d'une augmentation de la sécrétion de parathormone qui a pour but de maintenir la calcémie à un niveau stable si celle-ci diminue.

Ce système de régulation siégerait dans la glande elle-même. En effet les transplantations de glandes ne changent rien à la régulation calcique. Existerait-il d'autres centres qui régleraient la sécrétion de parathormone ? Il ne semble pas mais l'hypothèse d'une intervention possible de facteurs nerveux et endocriniens a été avancée. Il ne faut pas oublier que la parathyroïde et surtout ses vaisseaux sont très richement innervés ; enfin l'association clinique d'une acromégalie et d'une hyperparathyroïdie avec un adénome parathyroïdien et hypophysaire et que l'ablation de l'hypophyse fait régresser l'adénome parathyroïdien, oblige à penser qu'il pourrait exister une régulation hypophysaire de la parathormone, bien que cette régulation n'ait jamais été découverte réellement. Enfin tous les facteurs qui sont capables de modifier le mouvement du calcium et du phosphore de l'organisme sont aptes à apporter des modifications dans le fonctionnement de la parathyroïde (hormones surrénaliennes, ovariennes thyroïdienne et pancréatique).

Après parathyroïdectomie, l'organisme ne peut se défendre ni s'il existe une hypocalcémie, ni s'il existe une hypercalcémie. De même chez l'animal perfusé par du sang hypocalcémique et ayant subi une parathyroïdectomie, on devrait avoir une hypocalcémie or on observe que le taux du calcium sanguin continue à augmenter. On peut donc dire que par la parathyroïdectomie on a supprimé un facteur qui empêchait cette élévation. C'est ainsi que l'on a découvert une deuxième hormone qui lutte contre l'hypercalcémie : la calcitonine, principe hypocalcémiant. Mac INTYRE démontre son existence mais observe qu'elle est sécrétée par la thyroïde ; il l'appelle pour cette raison thyro-calcitonine.

Mais après toute cette étude de la physiologie de la parathyroïde une question se pose : pour quelle utilité ? Le rôle essentiel de la parathormone est de maintenir le taux de la calcémie à un niveau constant : c'est l'homéostasie de la calcémie. Il existe un équilibre physico-chimique entre le calcium des liquides interstitiels et le calcium fixé sur l'os qui fait que la calcémie se maintient à un chiffre relativement constant de 100 mg/l. Une hypocalcémie entraîne une diminution du pool calcique ; or une diminution du pool calcique est défini par la résorption osseuse qui fournit au pool le calcium stocké dans l'os.

Il entraîne aussi une augmentation des entrées par une absorption intestinale accrue et une diminution des sorties par une fuite du calcium abaissée en augmentant la réabsorption tubulaire. Tous ces processus du maintien de la calcémie sont mis en jeu par la parathormone. Mais de grandes inconnues persistent. En effet si le pool calcique qui est la partie échangeable, biologiquement active (à peu près 7 g), est bien connue, son reflet qui est la calcémie, ne représente que bien imparfaitement le calcium actif. D'autre part la vitamine D qui bloque l'A.R.N. messenger et par ce biais la synthèse des protéines inhibe l'effet de la parathormone sur la mobilisation du calcium et du phosphore de l'os, sans altérer les fonctions rénales de l'hormone. Cela est peut-être dû à un blocage secondaire de la vitamine D. De toute façon cela tend à démontrer que l'action de la parathormone se situe au niveau des chromosomes des organes récepteurs mais il ne s'agit que d'une hypothèse et il reste encore un travail considérable pour connaître le lieu d'action exact de l'hormone, la synthèse in vivo de celle-ci et tous les facteurs entrant en jeu dans la régulation de la parathormone.

Cette étude physiologique nous permet donc de tirer immédiatement des conclusions quant à la biologie des hypoparathyroïdies : on observera une hypocalcémie avec hyperphosphorémie et une hypocalciurie avec une hypophosphaturie. C'est l'ensemble de ces signes et surtout l'hypocalcémie qui est responsable du tableau clinique et paraclinique de la maladie.

CHAPITRE II

Présentation des observations d'hypoparathyroïdies chroniques néo-natales

Dans ce chapitre nous présenterons deux observations de malades atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique et dont le diagnostic a pu être posé dans la période néo-natale. Ces deux malades ont été hospitalisés dans le service du Professeur MOZZICONACCI à l'hôpital des Enfants Malades à PARIS. La principale caractéristique de ces observations est leur découverte dans les premiers jours de la vie ce qui est assez rare puisque dans la littérature on ne relève qu'une trentaine de cas. Ces observations permettront d'étudier la clinique de la maladie, les modifications biologiques ; le traitement qu'on peut envisager pour améliorer le sort de ces enfants et surtout elles amèneront à discuter de la relation possible avec le pseudo-hypoparathyroïdisme d'ALBRIGHT et la recherche d'une étiologie possible à cette maladie ou tout au moins son approche sera envisageable. Mais présentons immédiatement ces observations que nous discuterons dans un deuxième temps. Nous énumérerons seulement maintenant les critères de Drake qui ont été retenus par cet auteur pour pouvoir parler d'hypoparathyroïdie idiopathique. Les signes cardinaux de la maladie sont :

- une hypocalcémie
- une hyperphosphatémie
- la présence de signe de tétanie chronique
- l'absence radiologique de rachitisme ou d'ostéomalacie
- l'absence de diarrhée chronique
- l'absence d'insuffisance rénale
- l'absence de vomissements ou d'alclose

- Une augmentation de l'excrétion urinaire des phosphates après parathormone intra-veineuse
- Et enfin le dernier critère de Drake : l'absence de causes d'hypoparathyroïdie.

L'ensemble de ces critères certes s'ils n'ont pas la rigueur mathématique des critères de Jones dans le rhumatisme articulaire aigu, n'offrent pas moins un intérêt pour pouvoir éliminer de nombreux états pathologiques qui n'ont rien à voir avec l'hypoparathyroïdie et secondairement ils donnent un fil conducteur, un schéma général de la maladie.

OBSERVATION I

L'enfant Catherine B. née le 5 Février 1954 est hospitalisée le 3 mars 1954 pour des crises convulsives.

La première crise remonte au 6^e jour après la naissance sous la forme de secousses cloniques du bras droit avec phénomène de la main d'accoucheur à droite. La ponction lombaire faite à ce moment est normale. Le diagnostic de tétanie néo-natale est alors évoqué et l'enfant est traitée par Gardénal 0,03 g et chlorure de calcium 1,5 à 2 g/j.

Sous ce traitement les crises se répètent et se généralisent. A partir du 28 Février 1954 les accès convulsifs deviennent sub-intrants : les crises généralisées se répètent toutes les heures même pendant le sommeil. La température reste normale.

Au point de vue antécédent la grossesse de la mère fut normale jusqu'au 6^{ème} mois, douloureuse ensuite. L'accouchement s'est déroulé normalement à terme, le travail ayant duré 2 heures 1/2. Il n'y a pas eu de réanimation l'enfant ayant crié tout de suite. Elle pesait 3350 g. à la naissance. Elle fut nourrie par un lait sec demi-écrémé. A un mois elle pesait 3 kg 850 ayant rattrapé son poids de naissance en 8 jours. Dans les antécédents familiaux il faut noter que la mère a présenté des crises convulsives à l'âge de 2 ans ; à cette période elle a été traitée pour rachitisme. Elle a présenté plusieurs fausses couches spontanées vers le sixième mois de la grossesse. En 1953 a eu lieu un accouchement prématuré de 7 mois ; l'enfant est décédé quelques minutes après la naissance. Il faut noter que l'examen tant clinique que radiologique et biologique s'est avéré strictement normal. On n'a pas retrouvé des signes qui pourraient faire penser à une hypoparathyroïdie.

A l'entrée dans le service on se trouve devant une petite fille d'un mois, apyrétique, ayant un bon état général et qui présente 5 à 6 fois par jour de grandes crises convulsives généralisées, débutant à droite et durant 20 à 25 secondes. Elles s'accompagnent de dyspnée et de cyanose. De temps à autre on observe quelques accès mineurs subits : une hypertonie avec extension du bras droit, crispation du visage, immobilité des globes oculaires, troubles vaso-moteurs.

L'examen clinique montre : une hypertonie des quatre membres les poings étant fortement serrés, les membres inférieurs étant rétractés en flexion. Les réflexes archaïques sont normaux. Il existe une tendance à tourner la tête et les yeux vers la gauche. Les réflexes ostéo-tendineux et le réflexe cutané abdominal sont également normaux. Il n'y a pas de raideur de la nuque ou du tronc. Le signe de Chvostek est présent se traduisant par un mouvement des lèvres en avant. Le périmètre crânien est de 38 cm, taille normale.

Les examens paracliniques pratiqués dès l'entrée de l'enfant dans le service montrent les résultats suivants :

- une hypocalcémie à 45 mg puis à 51 mg/l le 12 mars
- une hyperphosphorémie à 75 mg puis à 68 mg/l le 13 mars.
- les phosphatases alcalines à 44 unités Bodansky.
- L'électroencéphalogramme met en évidence pendant la veille un rythme de base net (5 à 6 cycles/secondes) ; de nombreuses pointes peu amples et ondes lentes sont localisées à la région prérolandique. Lors du sommeil les ondes lentes et les pointes deviennent beaucoup plus amples et nombreuses toujours localisées à la région rolandique droite diffusant sur l'hémisphère droit et un peu à gauche. Pendant la crise on note des pointes et ondes aiguës 5 à 8 cycles/seconde très nombreuses amples et localisées à la région motrice droite pendant 2 minutes 1/2. En conclusion le tracé montre l'image d'un foyer rolandique droit actif avec un caractère épileptique surtout pendant le sommeil et au cours de la crise localisée gauche.

L'électromyogramme met en évidence des signes de tétanie très probable, on n'a pas pu obtenir les doublets caractéristiques mais on note des signes d'irritabilité neuro-musculaire sous la forme de potentiels d'action de la série tétanique.

Les radiographies osseuses montrent une métaphyse peu calcifiée avec une image d'apposition périostée nette au niveau du fémur et du tibia. Les radiographies du crâne sont normales. Il n'y a pas de signes de rachitisme.

L'examen ophtalmologique montre que le fond d'oeil tant à droite qu'à gauche est normal ainsi que les cristallins.

La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant un leucocyte et 0,40 g d'albumine.

Les protides sanguins sont à 60 g/l, le taux des lipides étant à 4,50 g/l.

Dès le 10 mars l'enfant reçoit 3 g de chlorure de calcium et est nourrie avec du lait maternel.

Dans les 36 heures qui suivent le début du traitement on observe un arrêt des accès tétaniques, bien que persistent les troubles humoraux (calcémie à 51 mg et phosphorémie à 68 mg/l).

Le 17 mars (soit une semaine après le début du traitement), on est frappé par l'assymétrie du visage de l'enfant : les fentes palpébrales sont inégales, la droite étant plus ouverte que la gauche et la commissure labiale est déviée. On remarque aussi que la tête et les yeux sont déviés vers le haut et vers la gauche. Il existe quelques secousses nystagmyformes. Un deuxième électroencéphalogramme est alors pratiqué. Il constate l'absence de rythme de base net, un tracé ample à droite avec persistance d'ondes lentes peu amples étalées et polymorphes de 2 à 3 cycles par seconde dans la région temporale droite. Les quelques anomalies temporales droites évoquant un foyer plus postérieur et surtout moins actif.

Le nouveau bilan phospho-calcique pratiqué à ce moment apporte les résultats suivants :

- calcémie : 58 mg/l
- phosphaturie : 2,75 g/l
- calciurie : 6,8 mg/l
- chlore urinaire : 14 mEq/l

Le traitement est alors poursuivi sans changement.

La courbe de poids continue à être descendante. Ce fait est dû à des vomissements fréquents qui amènent à remplacer le chlorure de calcium par le lactate de chaux et à mettre l'enfant à un régime de carottes. Les crises convulsives réapparaissent alors. On peut constater sur un nouveau bilan les données suivantes :

- calcémie : 65 mg/l
- phosphorémie : 41 mg/l
- phosphatases alcalines : 43,5 unités Bodansky
- ionogramme sanguin normal.

Le traitement par le chlorure de calcium est alors repris avec succès. La courbe de poids devient ascendante. Des examens complémentaires montrent

les résultats ci-dessous :

- pH sanguin : 7,42
- ionogramme sanguin :
 - bicarbonates : 18,70
 - chlore : 103 mEq/l
 - Sodium : 150 mEq/l
 - potassium : 3,8 mEq/l
- ionogramme urinaire :
 - pH : 6,4
 - réaction de Sulkovitch douteuse
 - sodium : 42 mEq/l
 - potassium : 32 mEq/l
 - chlore : 67 mEq/l
 - calcium : 0,083 mEq/l (traces)
- glycémie : 0,76 g/l (glucose vrai)

Une nouvelle pondtion lombaire ramène un liquide clair avec 2 éléments et 0,25 g/l d'albumine.

Les lipides dosés sur les selles partielles sont à 0,56 g

Le troisième électroencéphalogramme est moins altéré que les précédents : pas de signes de localisation nette, pas de pointes typiques.

L'enfant sort alors du service avec un traitement par le chlorure de calcium (0,30 g/j) et 4000 unités de vitamines D par jour.

Les examens précédents permettent d'éliminer une atteinte rénale et un rachitisme. Le diagnostic qui vient à l'esprit est celui d'hypoparathyroïdie. Ce dernier sera étayé par une étude du bilan phosphocalcique et par une épreuve d'Ellsworth Howard.

L'étude du bilan calcique réalisée après dosage du calcium dans les ingesta et dans les excreta (urines, selles) donne les résultats suivants :

- un bilan positif : + 250 mg
- une élimination urinaire faible du calcium : 15 mg/j
- une élimination fécale prédominante.

Le même bilan pratiqué après une surcharge calcique (3 grammes de calcium per os par jour) reste toujours positif.

Une étude du test d'Ellsworth et Howard (réponse phosphaturique à l'injection de parathormone) donne les résultats suivants :

temps	Volume urinaire ml	calciurie mg/l	phosphaturie mg/l	phosphaturie mg/heure
24 heures avant injection	220	80	100	0,90
INJECTION DE PARATHORMONE à 11 h 30				
12 h 30	5	110	100	0,50
13 h 30	6	110	160	0,90
14 h 30	5	110	470	2,35
24 heures après	95	120	200	0,79

D'après ce test on voit donc que le rein répond parfaitement à une injection de parathormone puisque la phosphaturie s'élève à 2,35 mg/H alors qu'elle oscille normalement entre 0,50 et 0,90 mg/h.

De nouveaux tests sont réalisés :

Temps	volume urinaire mg/l	phosphore urinaire Mg/l	débit urinaire du phosphore mg/heure
I heure avant l'injection	35	252	8,81
INJECTION DE 10 U. DE PARATHORMONE EN INTRA-MUSCULAIRE			
à 12 h	15	336	5
à 13 h	36	434	15,62
à 14 h	20	840	16,80

Des résultats identiques sont observés.

Une épreuve semblable est effectuée mais au lieu d'étudier la phosphaturie on étudie le coefficient de réabsorption du phosphore qui représente la réabsorption du phosphore au niveau du tubule rénal.

Comme on pouvait s'y attendre on remarque une diminution de celle-ci car le pourcentage de réabsorption passe de 91% (valeur minimale) à 83% après injection de parathormone. (voir tableau page 20).

Nous étudierons maintenant l'évolution de la maladie sous trois angles différents : clinique, biologique et thérapeutique. Bien entendu cette évolution sera suivie sous traitement.

Jusqu'en 1955 Catherine reçoit 0,30 g de chlorure de calcium et 4000 unités de vitamine D par jour. A partir d'octobre 1955 l'enfant faisant toujours des crises convulsives il est décidé de la traiter avec l'A.T.IO. La dose est variable d'un jour à l'autre car elle est fixée d'après la réaction de Sulkowitch ; on donne la quantité nécessaire pour que celle-ci soit légèrement positive. Ce traitement est poursuivi jusqu'en 1957. En effet en décembre de cette année la mère décide de supprimer tout traitement et essaie l'homéopathie ; cet essai malheureux se termine par l'apparition de nouvelles crises. On reprend donc le traitement classique avec un régime pauvre en phosphore et une prescription d'alumine ce qui permet de réduire les doses d'A.T.IO à 1/2 ou 1 mg par semaine. Ce traitement est poursuivi jusqu'en 1960 date à laquelle elle subira une première tentative de greffe sans succès. Aussi on continuera le traitement classique en associant à 0,05 g de gardénal par jour, 80 gouttes de chlorure de calcium et 3 mg d'A.T.IO lorsque la réaction de Sulkowitch devint négative. Après un nouvel échec d'une tentative de greffe en 1965 on est obligé de donner à nouveau du chlorure de calcium (2 grammes par jour) et de la calcamine (1 comprimé par jour). Ce traitement est poursuivi régulièrement jusqu'à maintenant ; seule pour une extraction dentaire la calcamine est augmentée.

L'évolution clinique de la maladie se fera sur deux plans principaux : le premier regroupera les crises convulsives et les manifestations neurologiques et le second s'attachera plus particulièrement au côté psychologique de la maladie.

EPREUVE A LA PARATHORMONE

(du 6 Juin au 8 Juin 1961)

		Débit Urinaire	Clearance à la créatinine	Phosphaturie	% de réab- sorption
<u>le 6 -VI</u>					
échantillon	I	1,25	104,5	80 γ /ml	94 %
"	2	0,45	47,40		91 %
"	3	0,31	42		95 %
"	4	0,52	71,65		94 %
<u>le 7 - VI</u>					
échantillon	I	1,12	87,25	76 γ /ml	95 %
"	2	0,83	74,31		83 %
"	3	0,41	28,60		86 %
"	4	1,29	97,60		90 %
<u>le 8 -VI</u>					
échantillon	I	0,27	31,30	56 γ /ml	91 %
"	2	0,57	39,30		91 %
"	3	0,93	58,35		94 %
"	4	0,66	62,5		94 %
"	5	0,37	35,40		94 %

Injection de 100 unités U.S.P. (1 ml) de parathormone Lilly
le 7 Juin à 15 heures 30.

A l'âge de 17 mois, la petite Catherine a eu 36 heures après un traumatisme crânien suivi de vomissements et d'un état fébrile avec agitation, une nouvelle série de crises convulsives qui ont nécessité l'hospitalisation. L'enfant alors qu'elle est assise pousse un cri de frayeur, s'affale la tête en avant tandis que ses quatre membres sont animés d'un mouvement d'extension et d'abduction très lent ; la bouche et les traits du visage sont déviés vers le haut et vers la droite ; cette crise dure trois secondes environ. L'enfant se tourne alors sur le côté droit et s'endort jusqu'à la crise suivante qui a lieu trois heures après et qui est identique à la précédente.

L'abstention thérapeutique de décembre se manifeste par une reprise des crises convulsives.

A l'âge de 4 ans Catherine est à nouveau réhospitalisée, le 28 janvier 1958. En effet dans la nuit elle a fait deux nouvelles crises une généralisée avec perte de connaissance et contraction en flexion (les poings fermés) ; l'autre localisée à l'hémiface droite. Au cours de la crise la température s'est élevée à 38°8. Depuis quelques jours elle présentait une difficulté d'élocution, un bégaiement avec une sialorrhée importante mais la réaction de Sulkovitch restait toujours positive.

Après l'essai de la greffe quatre nouvelles crises apparaissent : l'une 48 heures après la greffe, l'autre le 9 novembre 1961, une autre le 6 Février 1962 la mère trouvant l'enfant très raide, les membres inférieurs en extension, ayant toute sa conscience. Il n'y a pas de mouvements cloniques ; la crise dure environ deux minutes. Le 7 Juin 1962 survient la quatrième crise. Elle débute par une contraction en extension des membres inférieurs suivie d'une perte de connaissance avec des secousses cloniques de la nuque et des bras et une révulsion des yeux ; il n'y a pas de perte d'urines ou de morsure de la langue. Fréquemment de petites crises apparaissent un quart d'heure après le début du sommeil ; elles sont faites de mouvements de machonnements et de l'émission de bruits sourds ressemblant à des grognements.

Depuis cette période on n'observe plus de crises convulsives. Les différents électroencéphalogrammes réalisés dans ces périodes ont montré diverses anomalies : des ondes lentes isolées occipito-temporales bilatérales donc non localisées affirmant qu'il ne s'agit pas d'un mal comitial.

Un autre juste après la greffe montre un tracé perturbé avec une activité épileptique plus diffuse et surtout une prédominance hémisphérique gauche sans foyer précis. Puis le tracé s'améliorera dans les mois qui suivront : le rythme de base reste très anormalement lent et désorganisé pour l'âge ; il n'y a aucun signe électrique d'activité épileptique. Enfin le tracé le plus récent est pratiquement normal ; les rythmes rapides dominant diffus sans anomalie de type comitial.

Du point de vue psychologique, il faut noter que déjà à l'âge de 13 mois il existe un retard postural : 8 à 9 mois pour un âge réel de 13 mois ; dans la station debout il n'y a pas d'équilibre propre et les pieds sont en valgus. En 1955, on remarque une détérioration mentale très nette, le quotient intellectuel étant à 81 et ce chiffre restera constant. En mai 1969, Catherine passera son certificat d'étude avec succès mais son retard psychique reste préoccupant pour une orientation éventuelle. C'est pourquoi un nouvel examen psychologique plus complet a été réalisé tout d'abord en février 1970 à 16 ans puis en avril 1970. On note d'emblée des difficultés de contrôle manuel très importantes. L'entretien avec la mère révèle qu'il s'agit de sa seule enfant, le père ayant par ailleurs un garçon et une fille d'un premier mariage. L'enfant semble avoir eu un développement psycho-moteur satisfaisant tant sur le plan de la marche, du langage de la propreté etc... Elle s'est par ailleurs bien adaptée au jardin d'enfants qu'elle a fréquenté dès l'âge de 4 ans. Sa scolarité primaire compte tenu de ses troubles moteurs au niveau manuel, a été correcte. Elle suit une petite scolarité dans un C.E.G. où on a une certaine indulgence pour son cas. On est frappé par son manque d'autonomie, sa dépendance, sa distraction qui apparaissent psycho-pathologiques et difficilement liés en totalité à son organicité. Sur le plan du milieu familial, la mère a 47 ans et est très occupée par la gestion d'une entreprise agricole. Le père qui travaille de nuit s'occupe de Catherine le jour et serait très faible avec elle.

Le niveau de développement mental calculé sur les épreuves partielles du test de Wesler-Bellevue donne les résultats suivants : Q.I. verbal = 101, soit une note corrigée correspondant à un Q.I. de 90. La dispersion est importante et significative.

- note d'information : 9

- compréhension : 5

- problèmes : 10
- mémoires (séries) : 13
- similitudes : 10

Les épreuves de compréhension sont très faibles et témoignent de possibilités de raisonnement limitées.

Sur le plan de la personnalité et de l'adaptivité de cette jeune fille on se heurte à des problèmes de première importance. Catherine souffre d'une très importante arriération affective et d'une angoisse qui ne lui permettent pas de sortir de sa dépendance extrême vis à vis de l'adulte. Elle manque totalement d'autonomie, ne peut pas faire de trajets seule, est très craintive et vite inhibée. Le schéma corporel de l'enfant est de l'âge de 6 ans.

Lors d'un deuxième entretien des tests projectifs sont réalisés. Le T.A.T. est extrêmement conflictuel ; les conflits se situent à 2 niveaux : entre la mère et l'enfant qui se révolte sans cesse contre une attitude éducative étouffante et au niveau du couple parental dont les images sont dissociées ou en opposition. On note cependant une interprétation très anxigène et très significative. L'ensemble du protocole est pauvre, très immature. La mère avoue avoir difficilement supporté la maladie de Catherine ayant elle-même de grandes difficultés d'entente avec son mari et des difficultés financières. Une psychothérapie est alors envisagée.

Que peut-on conclure de cette étude approfondie de l'état psychologique de cette enfant ? Certes de nombreuses anomalies pourraient être mises sur le compte de l'hypoparathyroïdie, mais il est indéniable que les circonstances sont réunies pour que l'enfant développe un état psychopathologique et peut-être que l'hypoparathyroïdie n'agit que comme facteur favorisant ou comme catalyseur.

Dans l'évolution clinique de la maladie, il faut remarquer qu'à un moment donné l'enfant a été hospitalisé pour un accès de nervosité qui a inquiété la mère et qui correspondait à une diminution nette de la calcémie.

L'examen ophtalmologique qui fait partie de la surveillance met en évidence grâce à l'examen de la lampe à fente au niveau de l'oeil droit et gauche d'assez nombreuses opacités petites et punctiformes sur la

cristalloïde antérieure. Elles ont un aspect congénital non évolutif. Le fond d'oeil droit et gauche est normal.

Radiologiquement on observera une disparition des images d'apposition périostée et il n'y a plus de décalcification métaphysaire mais il existe au contraire une bande opaque qui longe le versant métaphysaire de la ligne d'ossification. Ces modifications apparaissent un an après le début de la maladie.

Il faut noter qu'à l'âge de 20 mois l'enfant présente des anomalies radiologiques au niveau des dents : anomalies des racines et densification de la lamina dura. A 3 ans on remarque que les dents sont implantées irrégulièrement avec une hypoplasie de l'émail. A l'âge de 15 ans elle devra subir une extraction dentaire.

L'évolution de la calcémie et de la phosphorémie, de la phosphaturie et de la calciurie dépendra en grande part des différents signes cliniques de la maladie ; en effet aux crises convulsives correspondent les périodes de rechûte biologique de la maladie. Nous résumerons dans un tableau ces différentes constantes biologiques :

Date	: calcémie	phosphorémie	calciurie :	phosphaturie	clinique
4-55	95 mg/l	51 mg/l			convulsions
6-55	69 mg/l				nervosité inhabituelle
10-55	70 mg/l	62 mg/l			
11-55	80 mg/l	70 mg/l			
12-55	50 mg/l				arrêt du traitement avant greffe
7-61	75 mg/l	70 mg/l			
12-61	95 mg/l	75 mg/l			
2-62	70 mg/l	65 mg/l			
4-62	64 mg/l	90 mg/l	15 à 21 mg/24h		
5-65	56 mg/l		45 mg/24h	0,90 mg/24h	
7-66			sur 3 jrs. 70 mg/24h 53 mg/24h 54 mg/24h		
I-67			9,4 mg/kg/j 6,3 "	14 mg/kg/j 12,5mg/kg/j	
2-68			5,7 "	611mg/kg/j	
3-69	87 mg/l	46 mg/l	154 mg/l	170 mg/j	

Devant l'insuccès thérapeutique par les moyens classiques, la calcémie restant en permanence à des taux très bas dans la période qui précède 1961 qu'il est décidé de tenter une greffe parathyroïdienne le 11 Juillet 1961.

Celle-ci a lieu dans le service du Docteur PETIT à l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris. Le greffon est prélevé sur un nouveau-né décédé d'hémorragie méningée dans les douze heures qui suivirent la naissance. Le prélèvement effectué à la loupe est un travail laborieux. Ce greffon est alors implanté dans la gaine du grand droit de l'abdomen.

Mais le résultat de cette thérapeutique reste lui aussi décevant : sitôt après la calcémie reste basse et la phosphorémie élevée.

Devant les progrès de la détermination des groupes immunologiques pour les greffes, il est décidé de tenter une nouvelle greffe. L'enfant subit celle-ci le 28 Avril 1965. Le greffon utilisé est un adénome parathyroïdien. On décide de l'insérer dans la région thyroïdienne. Pour l'aborder on pratique une incision transversale. Le corps thyroïde est minuscule et situé très haut tout au moins quant à ses lobes qui dépassent à peine l'isthme. Les résidus thymiques ne sont pas plus nets et même plutôt moins que chez le jeune adulte. On donne à examiner la coulée graisseuse qui est probablement le thymus droit et un corpuscule arrondi qui pourrait être une glande parathyroïdienne scléreuse en position basse. A gauche il semble qu'il existe une parathyroïde brunâtre, étalée de la taille d'une petite lentille et très haut située. On n'y touche pas en raison de l'état de l'enfant. On place dans le tissu cellulaire du médiastin supérieur qui est bien vascularisé, l'adénome prélevé chez madame V. (malade opérée le même jour). On suture soigneusement les muscles autour de l'adénome ; suture du plan cellulaire au catgut et soie sur la peau. Les suites opératoires sont simples et l'enfant fait un nouveau séjour dans le service pour un bilan post-opératoire. Le 8 Mai 1965 on se trouve devant une enfant de 11 ans pesant 29,150 kg et mesurant 138 cm. La voix est grave et l'état psychique est un peu bas. Le maxillaire inférieur est déformé et il existe une difficulté à la parole. On trouve un signe de Chvostek mais par contre on ne peut pas mettre en évidence un signe de Trousseau. Les réflexes ostéotendineux sont retrouvés tous symétriques.

Il est décidé de ne pas donner de calcium ou de vitamine D afin de relancer la greffe parathyroïdienne.

La calcémie est à 56 mg/l puis 4 jours plus tard à 59 mg/l. L'élimination urinaire du calcium est de 60 mg/l soit 45 mg/24h. et l'élimination urinaire du phosphore est de 1,20 g/l soit 0,90 g/j. Dans l'après-midi du 11 mai l'enfant présente des douleurs musculaires ; celles-ci obligent à reprendre le traitement par le calcium et ainsi une perfusion de calcium est posée pendant 3 heures. Plusieurs calcémies sont réalisées et donnent les résultats suivants : 60 mg/l, 59 mg/l, 60 mg/l, 59 mg/l, et 63 mg/l. De nouveau le traitement par le chlorure de calcium (2 grammes par jour) et par la calcamine (1 comprimé par jour) est repris.

En résumé il s'agit de l'observation d'une hypoparathyroïdie chronique découverte dans les premiers jours de la vie et qui répond bien au test à la parathormone (il s'agit donc bien d'une hypoparathyroïdie chronique idiopathique ou primitive) et dont le traitement est particulièrement difficile à mettre au point. Aussi une greffe est-elle tentée à deux reprises mais sans succès et l'on est obligé de revenir au traitement classique. Enfin elle soulève le problème d'un état psycho-pathologique qui s'est installé au cours de l'évolution de la maladie.

OBSERVATION II

Le petit Pascal L...; né le 16 Septembre 1968, entre dans le service le 28 Octobre 1968 à l'âge de 1 mois 1/2 pour des crises convulsives apparues vingt jours auparavant.

La grossesse de cet enfant fut normale ; seule une prise de poids trop importante a nécessité la prise d'un diurétique vers la fin de la grossesse (1 comprimé tous les deux jours pendant huit jours). L'accouchement qui a eu lieu à terme se déroula normalement. A la naissance l'enfant pesait 3,790 kg et mesurait 51 cm. Il a crié tout de suite ; il n'était pas cyanosé et enfin il n'y a pas eu de réanimation.

Dès la naissance l'enfant est mis à un régime par allaitement artificiel par le lait sec demi-écrémé Galia. Il ne reçoit pas de jus de fruits ni de vitamines.

Pascal va bien jusqu'au 1er octobre ; il prend bien ses biberons et ses selles sont normales.

Dans les antécédents familiaux on ne note rien de spécial. La fratrie se compose de deux autres enfants ayant respectivement 4 ans et 2 ans 1/2 ; ils sont en bonne santé. La mère qui a 25 ans et le père âgé de 31 ans sont en bonne santé également. Les grands parents maternels sont décédés et les grands parents paternels sont bien portant. Il n'y a pas de notion de crises convulsives dans la famille.

Le premier octobre dans l'après-midi apparaissent deux crises convulsives qui durent quelques secondes. Elles se situent du côté gauche avec trémulation du membre supérieur gauche et battement de la paupière supérieure gauche. Il n'y a pas de révulsion oculaire, pas de mousse aux lèvres, pas de cyanose et enfin pas de perte de connaissance. Un médecin appelé en consultation prescrit : Balltyl III gouttes par jour.

Jusqu'au 5 octobre l'enfant va bien. A cette date réapparaissent des crises convulsives identiques aux précédentes. Un médecin pratique un examen neurologique qui est normal. L'enfant est alors traité par Kaneuron XV gouttes par jour pendant huit jours. Un électroencéphalogramme fait trois jours après cette crise est normal ; il n'est pas demandé de calcémie ou de glycémie.

L'état de l'enfant reste satisfaisant jusqu'au 19 octobre date à laquelle on note la réapparition des crises convulsives, toujours identiques aux précédentes mais plus prolongées que les deux autres fois. Elles disparaissent à nouveau jusqu'au 26 octobre où les convulsions reviennent et se répètent jusqu'à 10 fois dans la journée. Une calcémie est alors faite systématiquement à ce moment ; elle est à 70 mg/l, la glycémie étant normale. Il est alors prescrit du calcium (I cuillère à café deux fois par jour), du Stérogyl gouttes (V gouttes par jour) et du Kaneuron (X gouttes par jour). L'électroencéphalogramme pratiqué lors de cette période montre quelques éléments pointus et peu nombreux à droite, pendant l'enregistrement l'enfant fait des crises convulsives soit uniquement à gauche soit généralisées mais prédominant à gauche avec une révulsion oculaire vers la gauche. Il n'y a pas de signe permettant d'affirmer l'existence d'une lésion organique ; l'activité de base est bien organisée et presque symétrique ; on souligne la rareté des anomalies à droite.

L'état convulsif observé durant le précédent enregistrement se prolonge toute la journée du 26 au 27 octobre. Cet état nécessite l'hospitalisation de l'enfant.

A l'entrée on se trouve devant un enfant de 1 mois 1/2 pesant 4,200 kg et mesurant 55 cm. On est d'emblée frappé par la pâleur des téguments ; la peau est marbrée et il existe des troubles vaso-moteurs importants. Il n'y a pas de trémulation spontanée. On note un petit signe de Chvostek se traduisant par une légère attraction de la commissure labiale. Il n'y a pas de signe de Trousseau (il reste négatif après 4 minutes de garrot). Les réflexes ostéo-tendineux sont facilement retrouvés vifs mais non diffusés. Par ailleurs on note un bon grasping et le réflexe de MORO est présent. La nuque est souple, la conscience normale. A l'auscultation on remarque que le coeur est rapide (on demande un électrocardiogramme). L'examen clinique pulmonaire et abdominal se révèle normal. Il n'y a pas de signe clinique de rachitisme. La ponction lombaire ramène un liquide clair eau de roche contenant 5 éléments, avec 0,58 g de sucre et 0,18 g/l d'albumine. L'examen du fond d'oeil se révèle normal.

Les radiographies du squelette ne mettent pas en évidence de signes de rachitisme on observe une augmentation de la densité osseuse et une bande sombre métaphysaire humérale.

La calcémie à l'entrée s'élève à 55 mg/l, la phosphorémie à 86 mg/l et les phosphatases alcalines à 35 unités King Armstrong.

On se trouve devant un nourrisson qui depuis l'âge de 15 jours présente des convulsions par hypocalcémie et d'autre part avec une hyperphosphorémie. L'hypothèse d'une tétanie par hypoparathyroïdie est alors envisagée.

Le traitement est aussitôt mis en route. On pose une perfusion de calcium : 3 grammes par jour.

Dans les jours qui suivent l'enfant reste hyperexcitable mais on n'a pas observé de crises convulsives depuis son entrée dans le service. Par contre il persiste un petit signe de Chvostek.

En plus du gluconate de calcium en intra-veineux, on donne une demi ampoule de Stérogyl 15, puis XX gouttes de Stérogyl gouttes par jour.

Au troisième jour de son hospitalisation (le 1er novembre) il présente une élévation thermique à 38° ; l'examen clinique se révèle normal ; on pratique un culot urinaire systématiquement pour rechercher une cause à cette fièvre. Celui-ci montre la présence de nombreux polynucléaires altérés et l'existence de bacilles Gramm négatifs qui sont identifiés plus tard comme étant des colibacilles ; l'antibiogramme met en évidence une sensibilité au Négram du germe.

L'électrocardiogramme est normal ; il n'y a pas de modification de l'espace Q-T.

Le 3 novembre on observe à nouveau des crises convulsives de l'hémicorps gauche qui se traduisent par des trémulations du membre supérieur gauche et du membre inférieur également à gauche et par des mouvements au niveau de la face. Ces crises durent quelques secondes et se répètent trois fois dans la matinée. La calcémie est à 88 mg/l. On décide d'injecter directement 0,40 g de gluconate de calcium en intra-veineux et on prescrit 2 cg de Gardénal en intra-musculaire. La répétition des crises dans l'après-midi oblige à donner en plus 2,5 mg de Valium.

Les autres examens complémentaires montrent les résultats suivants :

- magnésémie : 14 mg/l le 30 - X et 15 mg/l le 13 - XI
- ionogramme sanguin : sodium 133 mEq/l
- potassium 6,7 mEq/l
- Chlorure 100 mEq/l

- réserve alcaline 14,5 mEq/l
- protides sanguins : 63 g/l
- urée sanguine : le 3 - XI : 0,62 g/l
le 8 - XI : 0,94 g/l
le 9 - XI : 0,65 g/l
le 13- XI : 0,42 g/l
- créatine dans le sang : 6 mg/l
- créatine dans l'urine : 210 mg/l
- cléarance de la créatinine : 9 ml/mn.
- numérations formules sanguines :

	29 - X	I - XI	8 - XI
globules rouges	3,840,000	2,770,000	3,040,000
hémoglobine	10,10 g/l	7,80 g/l	8,70 g/l
valeur globulaire	0,92	0,98	I
leucocytes	26,200	8,400	14,200
neutrophiles	46 %	37 %	38 %
éosinophiles	3 %	2 %	2 %
lymphocytes	37 %	46 %	44 %
monocytes	13 %	15 %	16 %
plasmocytes	I	I	

- glycémie : 0,56 g/l (méthode par le glucose vrai).

Il existe donc une hypocalcémie avec une hyperphosphorémie ce qui occasionne une tétanie par hypocalcémie ; le problème est de trouver une cause à cette hypocalcémie : probablement s'agit-il d'une tétanie par hypoparathyroïdie (soit immaturité des parathyroïdes soit hypoparathyroïdie chronique) ; mais dans une seconde éventualité il faut éliminer une atteinte rénale car il existe une hyperazotémie et une infection urinaire, bien que les hypocalcémies par insuffisance rénale ne se voient que dans les formes évoluées.

La perfusion de calcium qui avait été arrêtée le 30 Octobre est reprise à partir du 8 novembre car la calcémie reste basse à 53 mg/l malgré

le chlorure de calcium (3 g/j per os) et le Stérogyl (XX gouttes par jour). On passe 2 g de gluconate de calcium par 24 heures par voie veineuse. Dès le lendemain la calcémie est à 64 mg/l, puis les jours suivants à 80 mg/l.

Une étude de la calciurie et de la phosphaturie est fréquemment faite conjointement avec celle de la calcémie et de la phosphatémie.

En résumé la calciurie évolue entre 2 mg/kg/j et 0,6 mg/kg/j tandis que la phosphaturie assez élevée varie beaucoup d'un jour à l'autre de 10,5 mg/kg/j à 104 mg/kg/j. En février un test à la parathormone est réalisé (voir pages 32,33,34). Sur les résultats de ce test, on remarque une élévation de phosphaturie après injection de parathormone. On classe donc la maladie dans l'hypoparathyroïdie idiopathique tout en gardant une arrière pensée à cause du problème rénal que nous isolerons et que nous discuterons tout de suite afin de montrer immédiatement qu'il s'agit d'un problème associé à celui de l'hypoparathyroïdie.

Un bilan urinaire est entrepris. Une urographie intra-veineuse est réalisée. Elle montre une excrétion rénale de très mauvaise qualité : 4 minutes après l'injection on devine le rein gauche. La vessie est volumineuse. Sur le cliché post-mictionnel les cavités gauches sont encore imprégnées et les petits calices ont un aspect en massue.

Une seconde urographie intra-veineuse a lieu sous perfusion ; on note une excrétion bilatérale à la quatrième minute ; les cavités mal dessinées sont à 1 cm du rachis. Les contours ne sont visibles ni à droite ni à gauche. Les tomographies n'apportent pas de résultats supplémentaires. A 45 minutes on observe une dilatation de l'uretère droit. Les calices groupés à côté des bassinets sont petits (atrophie probable). Plus tard on remarque une dilatation des deux uretères qui ne retentit pas sur le rein gauche. Il existe vraisemblablement un reflux.

On se trouve donc devant une hypoplasie rénale droite avec un reflux urétral droit ; par ailleurs l'existence d'une urétérocèle est probable expliquant l'image de double contour vésical. On demande une cystographie rétrograde. Elle montre une image de reflux manifeste à droite moins importante à gauche. Il y a une atrophie rénale droite avec des calices en boules petites autour d'un bassinet rond et petit. Le rein droit mesure 40 à 50 mm de haut et le rein gauche 80 mm. La vessie est normale. L'urètre non dilaté, peu expansible dans la position verticale.

TEST A LA PARATHORMONE (février 1969)

Le Témoin

	Volume urinaire ml	Calcium urinaire mg/l	Phosphore urinaire g/l	débit urinaire du phosphore mg/mm
AVANT				
INJECTION 18 II 69 échantillon <u>1</u> 8h 10 h	19	14	1,20	0,19
échantillon <u>2</u> 10h30 12 h	31	8	1,40	0,35
INJECTION DE 100 U. DE PARATHORMONE 19 II 69	96	26	1,20	0,96
20 II 69 échantillon <u>1</u> 8h à 10 h	50	12	0,80	0,24
échantillon <u>2</u> 10h à 12 h	35	29	0,80	0,33
INJECTION DE 100. U. DE PARATHORMONE 21 II 69 échantillon <u>1</u>		8	0,70	0,4

TEST A LA PARATHORMONE (février 1969)

Le Malade

	Volume urinaire ml	Calcium urinaire mg/l	Phosphore urinaire g/l	Débit urinaire du phosphore mg/mm	Clearance à la créa- tine ml/mm	Rapport débit du phosphore dt. créati- ne
AVANT INJECTION 18 II 69 8h. - 10 h.30	24	24	1,20	0,20	19	2,3
10h30 - 12 h 2	25	21	1,10	0,30	13	3
INJECTION de 100 U. de PARATHORMONE 19 II 69	150	24	0,90	1,13	60	3,8
20 II 69 échantillon 1 8h - 10h30	37	15	0,70	0,22	17	2,4
échantillon 2 10h30 - 12 h	20	16	0,50	0,08	7	2,4
INJECTION 100 U. de PARATHORMONE 21 II 69 échantillon 1 8h - 10h30	40	8	1,30	0,43	19	5,7
échantillon 2 10h30 - 12 h	?	10	1,80	?	?	?

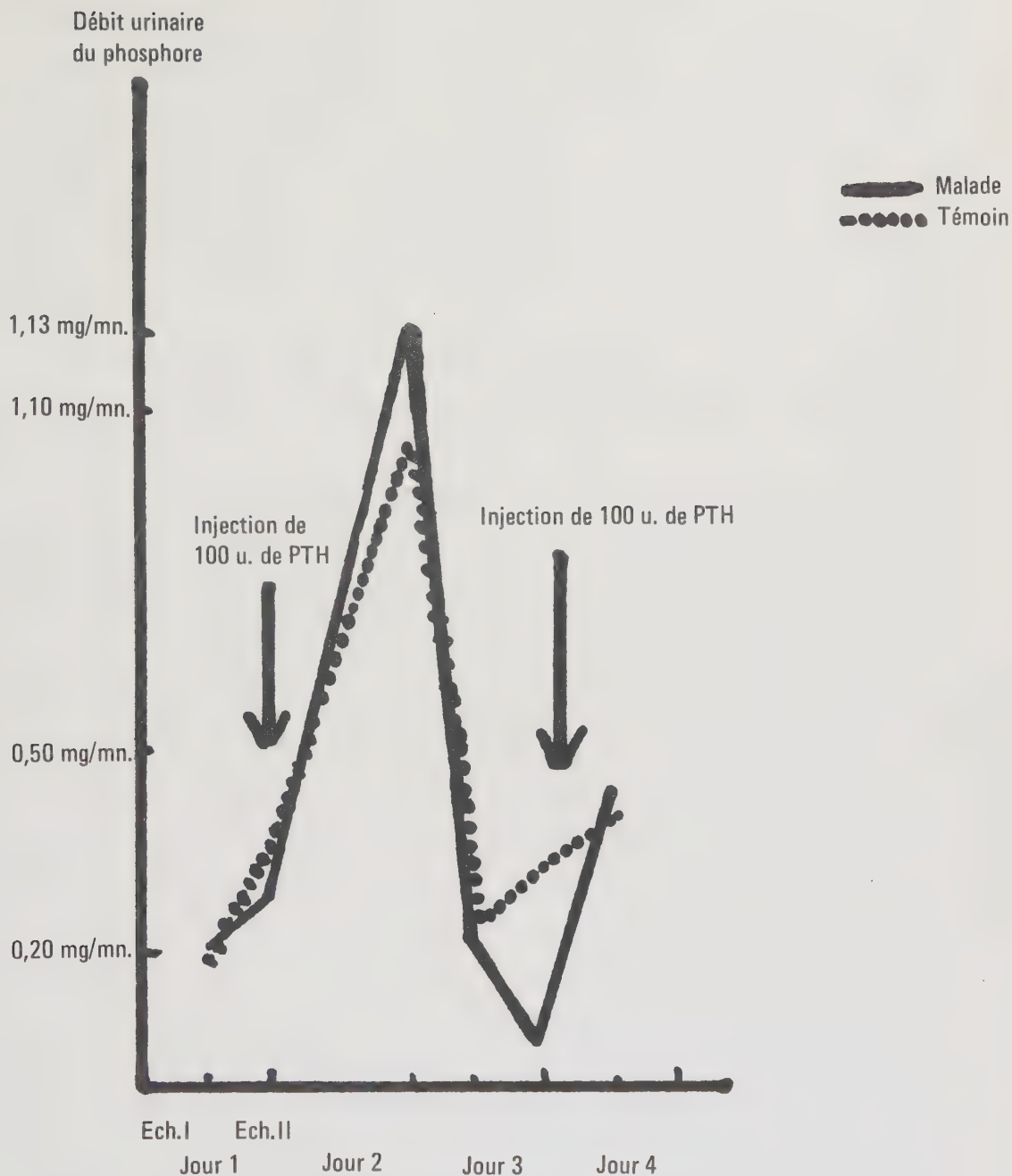


Schéma du test à la parathormone (PTH) de février 1969.

(Noter la réponse positive du test chez le malade; certes le parallélisme avec le témoin peut faire discuter le diagnostic mais il est certain que le malade est sensible à la parathormone).

Le compte des hématies et des leucocytes dans les urines montre l'absence d'hématies et 3 240 leucocytes par minute. Le culot urinaire de contrôle fait à la fin du mois de novembre met toujours en évidence la présence de bacilles Gram négatif et de cocci Gram positif. Ces germes sont sensibles à la Gentamycine et au Nibiol. Quatre jours après ce traitement le culot devient stérile. Un mois et demi après on se trouve à nouveau devant une infection urinaire. En effet le culot urinaire contient quelques polynucléaires altérés et des cocci Gram positif qui sont identifiés comme étant des staphylocoques. Ils sont sensibles à la Gentamycine et à la Fura-doïde.

A ce moment (le 12 Janvier 1969) l'urée sanguine est à 0,66 g/l. L'épreuve de concentration urinaire est très perturbée : elle atteint I 012 à I 014.

La scintigraphie rénale apporte les renseignements suivants : Le rein droit a une fonction à peu près nulle ; le rein gauche a un taux de 12,4 % ce qui est difficile à juger ; les bords sont peu nets. Par ailleurs il y a une très forte fixation hépatique visible seulement lorsque l'insuffisance rénale est évoluée et qui associée à un taux de fixation rénal diminué, fait penser que le rein gauche est pathologique malgré ses dimensions importantes.

A la vue de tous ces résultats on pense pratiquer une néphrectomie droite ; mais il faut savoir si un reflux existe réellement à gauche ; le reflux en effet, peut-être dû à une malformation congénitale et dans ce cas il faut, le jour de l'urétéronéphrectomie droite, faire à gauche une intervention anti-reflux ; mais le reflux peut-être dû à une simple infection urinaire ; dans ce cas une urétéronéphrectomie droite simple suffira et il faudra surveiller. De toute façon il faut refaire une cystographie rétrograde avant l'intervention. Cet examen pratiqué le 8 Février révèle un reflux bilatéral total passif avec distention urétérale droite plus marquée qu'à gauche. Donc l'uretère gauche reste dilaté ; la persistance du reflux en l'absence de pyurie est nocive en elle-même car elle retentit sur le rein. On décide donc de faire une urétéronéphrectomie droite et dans le même temps opératoire une intervention anti-reflux serait préférable.

Une nouvelle épreuve de concentration est réalisée ; le maximum de concentration se situe à I 014.

Un nouveau culot urinaire (le 6 mars 1969) montre la présence de quelques polynucléaires altérés et de rares bacilles Gram négatifs qui sont identifiés comme étant des pyocyaniques qui sont sensibles à la Gentamycine.

L'intervention aura lieu après un dernier bilan :

La numération formule sanguine montre un nombre de globules rouges à : 4 500 000, des leucocytes à 1010 avec 26 % de neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, 64 % de lymphocytes et 7 % de monocytes.

Le ionogramme sanguin donne les chiffres suivants :

- urée : 0,45 g/l
- sodium : 141 mEq/l
- chlore : 107 mEq/l
- potassium : 5,4 mEq/l
- réserves alcalines : 17 mEq/l
- protides : 15,8 mEq/l soit 65 g/l

Le ionogramme urinaire pratiqué le même jour apporte les résultats suivants:

- urée : 16,20 g/l soit 4,05 g/j
- chlorures : 100 mEq/l soit 25 mEq/j
- sodium : 94 mEq/l soit 23,5 mEq/j
- potassium : 58 mEq/l soit 14,5 mEq/j

Les protides se trouvent à l'état de traces dans les urines.

Le culot urinaire met en évidence de rares hématies, quelques polynucléaires, altérés, quelques cellules épithéliales et des cristaux de phosphates ; la culture retrouve du *protéus mirabellis*.

La clearance à la créatinine est de 3,4 ml/mn alors que la clearance corrigée est de 32 ml/mn.

L'enfant est ensuite confié aux urologues pour une urétéronéphrectomie droite. L'intervention est réalisée le 19 mai 1969.

On pratique une urétéronéphrectomie droite chez un enfant porteur d'un reflux bilatéral avec probablement une dysplasie rénale droite. L'incision est lombaire droite, l'uretère repéré sur un lac est assez gros et contractile ; le rein est tout petit comme une noisette. On lie le pédicule au lin. L'uretère est disséqué jusqu'au croisement des vaisseaux iliaques. Il est sectionné et lié. On ferme la lombotomie au catgut sur une lame.

Une seconde incision est faite de type Pfannenstiel. On dissèque la région latéro-vésicale droite, section de l'artère ombilicale. On retrouve le moignon urétéral, dissection jusqu'à la corne vésicale.

On ouvre la vessie autour de l'orifice. On referme la vessie à points séparés au catgut. Une petite sonde est mise en place sur le dôme vésical. Fermeture sur lame au catgut chromé.

Macroscopiquement la pièce de néphrectomie pèse 4 grammes et est accompagnée d'un uretère de 6 cm de long et de 3 millimètres de diamètre et qui est perméable. Le rein a la forme et la taille d'une amande à grand axe horizontal. L'urtère pelvien droit mesure 1 cm.

Histologiquement on voit des lésions malformatives évidentes du parenchyme rénal. En effet au voisinage d'un segment comportant une édification tubulaire et glomérulaire normale on observe plusieurs segments où existe seulement des tubes, des nodules chondroïdes et une grande abondance de vaisseaux ainsi que quelques glomérules malformés. La voie excrétrice semble constituée normalement. Les coupes d'uretère montrent une musculature régulièrement disposée. Le fragment d'uretère pelvien est lui aussi histologiquement normal. En conclusion il s'agit d'une dysplasie rénale droite.

En post opératoire immédiat l'enfant reçoit XX gouttes de Stérogyl 2 g de carbonate de calcium et 3 comprimés de Colimycine avec un comprimé de Nibiol par jour.

Un mois après l'intervention on note une amélioration des fonctions rénales : la clearance corrigée de la créatinine s'élève à 60 ml/mm et celle de l'urée est de 30 ml/mm. L'urée sanguine est à 0,28 g/l. Il est alors traité alternativement par cure de dix jours avec Nibiol, Furadoïne, Pénicline. Ce traitement stérilise le culot urinaire en deux mois, mais les antibiotiques sont continués sans changement. La cystographie faite six mois plus tard montre une vessie un peu déformée à droite ; il n'y a pas de reflux ni de résidu. Un nouveau contrôle de l'urée montre que celle-ci est à 0,31 g/l et une épreuve de Volhardt est effectuée : la densité urinaire se situe entre 1 005 et 1 016. L'urographie intraveineuse montre une excrétion faible à 4 minutes avec des cavités à peine visibles. A partir du mois de janvier on note la présence lors de chaque culot urinaire, de proteus mirabellis qui sont sensibles à la streptomycine, Gentalline et au Nibiol.

Parallèlement à cette histoire urinaire la maladie parathyroïdienne évolue pour son propre compte. L'évolution de cette hypoparathyroïdie

sous traitement est assez favorable dans un premier temps puis les convulsions réapparaissent. Au début Pascal reçoit uniquement après son hospitalisation initiale un comprimé de Calcium Forte Sandoz, auquel on adjoint XX gouttes de Stérogyl par jour un mois après. Ce traitement est poursuivi jusqu'en mai 1969 date à laquelle le calcium est supprimé ; l'enfant reçoit alors seulement XX gouttes de Stérogyl. Puis trois mois après le traitement est ramené à IV gouttes de Stérogyl. Finalement le Stérogyl sera augmenté à X gouttes par jour à partir de septembre 1969. Il sera augmenté à nouveau à XX gouttes au mois de mai 1970.

Cliniquement l'évolution sera marquée par la reprise des crises convulsives qui réapparaissent en janvier 1970 et qui se répètent trois mois après : les mains se raidissent avec une déviation des yeux vers la gauche puis surviennent des mouvements saccadés des membres supérieurs et inférieurs. Ces différentes crises convulsives apparaissent lors d'épisodes hyperpyrétiques.

Psychologiquement on observe chez cet enfant un retard psychomoteur. A 12 mois il se tient debout et essaie de marcher mais la mère signale qu'il a un comportement anormal, l'enfant étant hypernerveux. Des tests psychomoteurs pratiqués à cette période donnent les conclusions suivantes : âge de développement 10 mois et 6 jours pour un âge réel de 12 mois. Le quotient de développement est à 85 chiffre stationnaire autour duquel il se maintiendra. On note un bon développement postural, avec un retard de deux mois sur le plan du contrôle oculo-moteur un retard de deux à trois mois sur le plan du langage et de la sociabilité. En mai 1970 les tests montrent un âge réel de 20 mois et 7 jours pour un âge de développement de 16 mois et 24 jours ; ce qui donne un quotient de développement de 83. Il marche, court et grimpe ; par contre le langage paraît être plus retardé : il n'emploie encore que trois mots mais il comprend les ordres. Dans l'étude psychologique de cet enfant il faut noter que la mère le trouve souvent dans un état d'agitation et de nervosité anormal et qu'il s'agit d'un enfant particulièrement coléreux.

Dans l'évolution il faut signaler l'apparition de troubles dentaires : à 12 mois il a trois dents ; à 18 mois il existe un retard net de sa première dentition (il lui manque une prémolaire latérale inférieure gauche et on ne voit pas poindre ses molaires). L'incisive inférieure droite

est peut-être anormale (gémisée) enfin l'arcade dentaire est assez volumineuse.

Sur le plan clinique un troisième fait retient l'attention au cours de l'évolution de cette hypoparathyroïdie idiopathique : c'est l'état cutané. En effet à l'âge de un an sont apparus des éléments pustuleux sur le visage ; ce sont des nodules enchassés dans la peau avec congestion au niveau des deux joues ce qui donne une coloration rouge vineuse. Ces éléments ont un aspect de granulome staphylococcique ou mycosique. Le prélèvement est négatif au point de vue des germes et des levures ; il est possible que ce soit en rapport avec les produits iodés utilisés pour l'urographie intraveineuse ou pour la cystographie. Cet état cutané persiste jusqu'à l'âge de 18 mois où on est frappé par l'aspect cutané qui associe des comédons sur le front et les pommettes et des placards granulomateux symétriques des joues sur les cicatrices. L'ensemble des lésions évoque une acnée ce qui n'élimine pas une origine moniliasique, ni staphylococcique. Il aurait été utile de refaire des prélèvements mycologiques et bactériologiques mais l'enfant sera isolé dans un autre hôpital avant que celui-ci ne soit réalisé ; enfin une biopsie cutanée ne paraissait pas souhaitable car elle aurait laissé une cicatrice certainement inesthétique. Le plus étonnant est la disparition des lésions un mois après.

Biologiquement plusieurs faits sont à noter dans l'évolution de la maladie. Dans un premier temps nous verrons les différentes explorations du métabolisme phospho-calcique qui ont été assez souvent répétées et qui seront présentées dans un tableau récapitulatif.

Date	Calcémie	Phosphorémie	Calciurie	phosphaturie
12-1-69	92 mg/l	65 mg/l		
3-69	80 "	80 "		
22-4-69	83 "	63 "		
29-4-69	88 "	80 "	9 mg/kg/j	0,90 mg/l
30-4-69			1 " " "	0,80 g/l
27-5-69	100 à 63	≠ 73 mg/l		
4-6-69			0,78 mg/kg/j	62,5 mg/kg/j
6-6-69			2,15 " " "	
7-69	100 mg/l			
9-69	81 "	68 mg/l	5 mg/j	0,2 g/kg/j
5-1-70	87 "		0,2 mg/kg/j	1,30 g/kg/j
3-70	72 "	88 mg/l	16 mg/l	
4-70	80			

DEUXIEME TEST A LA PARATHORMONE (septembre 1969)

	Diurèse ml	CALCIURIE		PHOSPHATURIE	
		mg/l	mg/échantillon /kg	g/l	mg/échantillon /kg.
30-IX-69 échantillon 1 8h à 10h	40	35	0,16	I	4,5
échantillon 2 10h à 12h	65	32	0,24	0,60	4,4
INJECTION DE 200 U. DE PARATHORMONE I - X - 69 échantillon 1 8h à 10h	75	18	0,15	1,70	14,15
échantillon 2 10h à 12h	55	10	0,06	2,20	13,7
2 - X - 69 échantillon 1 8h à 10h		38	0,04	1,80	2,1
échantillon 2 10h à 12h		30	0,18	I	6,2
INJECTION DE 200 U. DE PARATHORMONE 3 - X - 69 échantillon 1 8h à 10h		10	0,06	0,80	4,5
échantillon 2		6	0,08	0,60	8,5

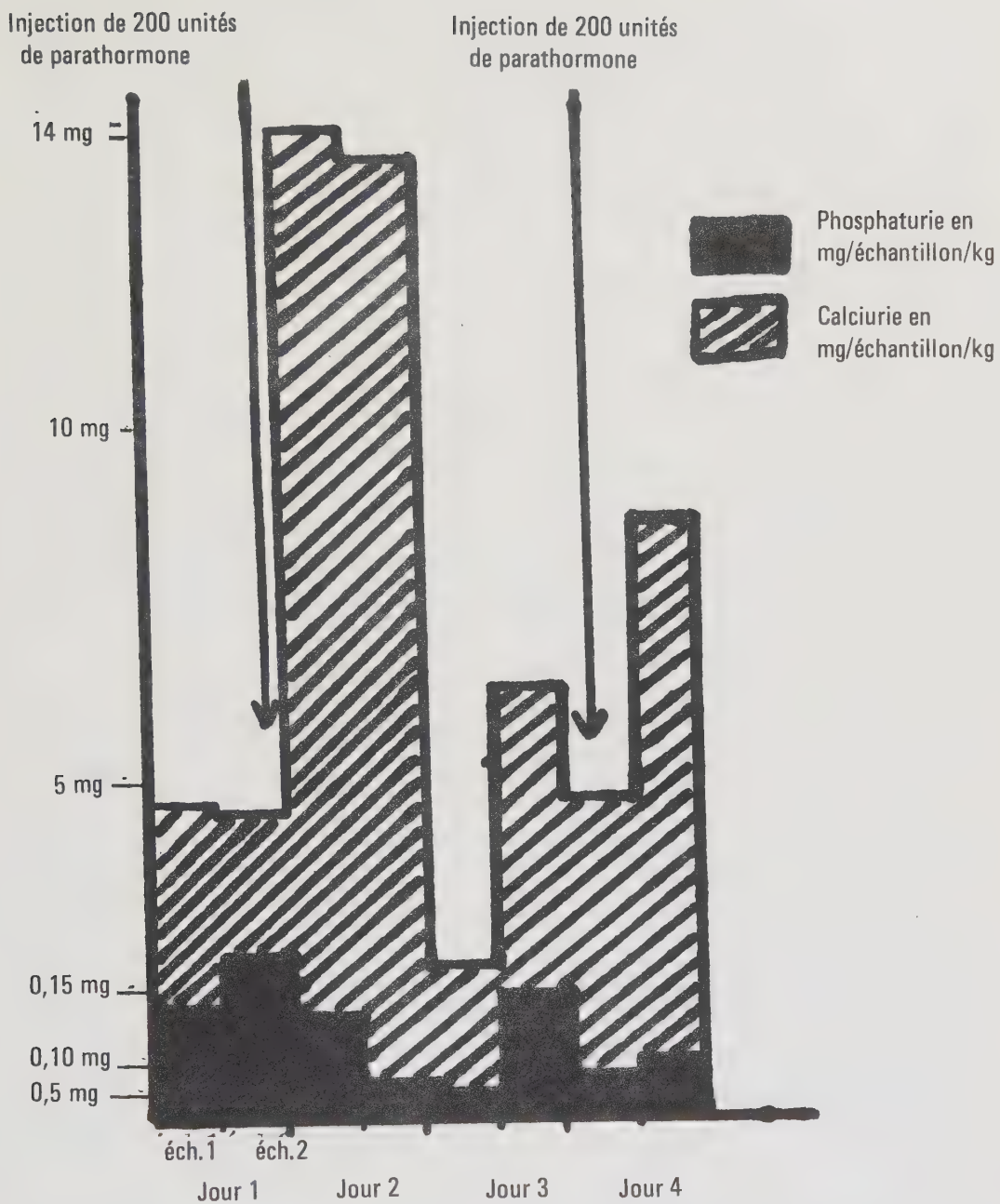


Schéma du test à la parathormone (septembre 1969)

(Noter l'élévation de la phosphaturie supérieure à 100 % et la diminution nette et significative de la calciurie après injection de la parathormone).

On profite aussi de l'une de ses hospitalisations pour refaire un nouveau test à la parathormone alors que la calcémie est à 80 mg/l. Celui-ci montre une élévation de la phosphaturie qui est significative et qui confirme le diagnostic d'hypoparathyroïdie (voir page 40-41).

Ce diagnostic fait, des examens ont été pratiqués en vue d'essayer de retrouver une étiologie possible à cette maladie.

Le dosage de la thyrocalcitonine ne montre aucune hyperactivité thyrocalcitonique décelable dans le sérum du malade.

Une tentative d'exploration immunitaire qui a été commencée afin de rechercher une étiologie autoimmune, a donné les résultats suivants : en immuno-électrophorèse on observe une augmentation modérée des γ A-globulines et des α_2 - protéines avec une diminution de l'albumine.

Enfin le test d'inhibition de la migration des macrophages A en présence d'antigènes tissulaires montre qu'il existe une inhibition de la migration qui est nette avec les chiffres suivants :

- pour l'antigène cortico-surrénal I/1000 : 0,27
I/ 400 : 0,54
I/ 100 : 0,64
- pour l'antigène parathyroïdien I/500 : 0,10
humain I/200 : 0,40
I/100 : 0,53

Or on considère qu'il existe une hypersensibilité cellulaire vis à vis de l'antigène étudié quand l'indice de migration est inférieur à 0,50.

Il semble donc exister une réaction immunitaire vis à vis des antigènes parathyroïdiens et surrénaliens. L'immuno-fluorescence représentera un examen important mais il n'a pu encore être pratiqué.

Il faut noter l'absence d'anticorps anti-noyaux, anti-mitochondries anti-muscles lisses et anti-estomac.

En résumé il s'agit là aussi d'une forme précoce d'hypoparathyroïdie apparue dans le premier mois de la vie et se manifestant par des convulsions et associant des lésions rénales unilatérales qui entraînèrent une insuffisance rénale qui fit longtemps hésiter le diagnostic mais qui évoluèrent pour leur propre compte vers l'amélioration par un traitement chirurgical. Enfin cette observation a le mérite d'essayer de rechercher une étiologie à cette maladie par une étude immunologique qui paraît être positive dans les éléments qu'on dispose.

CHAPITRE III

Discussion et points particuliers des observations rapportées.

Ces deux observations ont un point commun qui est l'apparition des premiers signes de la maladie dans les premiers jours de la vie ce qui permet d'étudier des formes néo-natales de l'hypoparathyroïdie.

En effet pour la première observation la crise convulsive initiale remonte au 6° jour de la vie et pour la seconde à l'âge de un mois environ. On retrouve dans toute la littérature environ une trentaine d'observations décrivant une hypoparathyroïdie à début précoce, c'est-à-dire survenant dans le courant de la première année de vie. Il s'agit donc là d'une étiologie assez rare de l'hypocalcémie du nouveau-né ou de la tétanie néo-natale. Mais sa possibilité doit toujours être discutée surtout lors des hypocalcémies qui persistent et qui n'ont pas tendance à régresser seules.

Mais en-dehors de ce lien qui unit ces deux observations, chacune d'entre elles présente des particularités que nous allons passer maintenant en revue. Dans la première observation il est intéressant de cerner le problème de la tétanie. En effet il s'agit d'une petite fille née d'une mère bien portante et qui a présenté des crises convulsives au 6° jour de la vie avec des signes typiques de tétanie : des secousses cloniques du bras droit avec le phénomène de la main d'accoucheur et un signe de Chvostek dont la seule présence doit faire rechercher une hypocalcémie ; donc lors des crises convulsives on doit rechercher des signes de tétanie.

Le second problème intéressant soulevé par cette observation est celui des lésions osseuses qui sont différentes de celles du rachitisme car nettement diaphysaires et caractérisées par une image d'apposition

périostée peu dense et les métaphyses n'ont pas l'image d'irrégularité qui caractérise le rachitisme. Les lésions osseuses régressent rapidement alors que la maladie continue à évoluer et que les chiffres normaux des phosphatases alcalines témoignent de l'absence de remaniement osseux. Quelques diagnostics peuvent être envisagés devant cette périostite engainante : l'hyperostose corticale infantile de Caffey et Silvermann prête à discussion. On la rencontre chez des sujets très jeunes et elle se manifeste aussi par des appositions périostées engainantes des diaphyses et respectant les métaphyses et les épiphyses mais elle est plus importante qu'ici et surtout elle est plus dense avec une atteinte asymétrique siégeant volontiers au niveau des clavicules et des maxillaires inférieurs. La "périostite feuilletée" se rencontre aussi mais elle est localisée et traduit un état inflammatoire ou traumatique comme dans la maladie de Lobstein ou dans l'anémie de Cooley; elle ne traduit que la raréfaction de l'os. En fait les anomalies osseuses de l'hypocalcémie sont diverses et tout peut s'observer depuis la condensation jusqu'à la raréfaction osseuse. Dans la plupart des observations on décrit une diminution de la densité osseuse mais rien ne s'oppose à ce qu'on rattache à l'hypoparathyroïdie ou à l'hypocalcémie des lésions osseuses observées ici et ce d'autant qu'elles régressent sous traitement.

Le troisième point particulier de cette observation est l'originalité du traitement (non pas du traitement par la vitamine D ou par le calcium mais par la tentative de greffe parathyroïdienne). Cette tentative a été réalisée à deux reprises qui se sont soldées par un échec ; cela amène-t-il à renoncer à la greffe comme moyen de thérapeutique de l'hypoparathyroïdie ? Dans aucune des observations tant cliniques qu'expérimentales on ne peut démontrer la survie tant histologique que fonctionnelle de l'homogreffe. Certains penseraient que cette greffe pendant la durée de son fonctionnement a pu favoriser une adaptation du malade et par ce biais amènerait la parathyroïde du sujet malade à sécréter une parathormone. En fait seuls des échecs ont été enregistré à ce jour.

La seconde observation pose elle aussi le problème d'une crise convulsive apparue chez un enfant d'un mois en parfaite santé et dont l'accouchement et la grossesse furent normaux. Certes aucun élément clinique même si on le recherche ne fait penser à une manifestation tétanique ;

l'enfant est alors traité pour des crises convulsives dont l'étiologie reste indéterminée pendant près d'un mois. Or il ne paraît pas souhaitable pour l'avenir neurologique et psychologique qu'un enfant convulse trop longtemps car alors des lésions cérébrales irréversibles peuvent se former au cours de cet état de mal convulsif. Donc il ne faut pas omettre de demander une calcémie devant une crise convulsive quelque soit son contexte afin de ne pas retarder le diagnostic d'hypocalcémie et par là celui d'hypoparathyroïdie. Donc ici se posait le problème de l'étiologie d'une crise convulsive.

Le second point qui mérite d'être soulevé est celui du diagnostic entre une hypoparathyroïdie chronique idiopathique et d'une insuffisance rénale. En effet cet enfant présente une infection urinaire avec une augmentation de l'urée sanguine au-dessus de la normale. D'autre part il faut savoir que les insuffisances glomérulaires s'accompagnent d'une hypoparathyroïdie secondaire avec lésions dystrophiques osseuses et tardivement des manifestations tétaniques avec hypocalcémie par épuisement parathyroïdien. Mais il faut remarquer que dans notre observation les fonctions rénales sont atteintes dans leur intégrité, l'urée sanguine étant élevée, l'épreuve de concentration étant très perturbée ; l'hypoplasie rénale droite et le reflux explique l'insuffisance rénale mais doit-on en rapprocher les anomalies phospho-calciques qui font d'avantage penser à une hypoparathyroïdie transitoire lors de sa première hospitalisation puis qui devant leur persistance seront classées dans les hypoparathyroïdies chroniques idiopathiques. Il faut remarquer dans notre cas que dès l'intervention le chiffre de l'urée sanguine revient à la normale et que le coefficient de Van Slyke reste encore perturbé. S'il s'agit d'une insuffisance tubulaire avec hypocalcémie relevant d'une tubulopathie, on observerait des signes de rachitisme cliniques et radiologiques et un défaut d'échange des ions acides et une fuite des ions basiques ; il n'y a pas d'hyperphosphorémie mais plutôt une hypophosphorémie avec hyperphosphaturie.

Enfin une troisième hypothèse à éliminer est un trouble de l'absorption digestive de la vitamine D. Cette hypothèse peut se discuter sur les difficultés thérapeutiques à équilibrer ce malade. Donc malgré de très grosses réticences il faut admettre l'un de ces deux diagnostics malformation rénale donnant une insuffisance parathyroïdienne partiellement régressive sous traitement ou tétanie chronique à début néo-natal prabablement due à

une hypoparathyroïdie chronique idiopathique. Pour ce dernier diagnostic tous les différents signes de la maladie sont présents mais on pourrait aussi envisager un pseudo-hypoparathyroïdisme. Mais la possibilité d'une telle hypothèse n'a de valeur que devant la notion d'un dysmorphisme avec nanisme, faciès spécial et bradymétacarpie et du point de vue biologique l'absence de réponse tubulaire à la parathormone. Bien entendu le problème diagnostic serait résolu si on arrivait à doser la parathormone. L'observation du petit Pascal présente en outre un intérêt dans le fait qu'elle recherche une étiologie possible à la maladie et celle qui paraît la plus séduisante est l'origine auto-immune de l'hypoparathyroïdie chronique idiopathique. En effet ici le test de migration des macrophages est positif pour la parathyroïde ; on considère donc que ce test est en faveur d'une réaction immunitaire vis à vis de cet organe. Toutes les modalités techniques et les taux des témoins seront publiés dans un prochain article de "Endocrinologie" par Monsieur le Professeur BERTHAUX. Il est possible de discuter le test sur le fait que la parathyroïde est très antigénique par les différents tissus qu'elle possède, en particulier la richesse de sa vascularisation. Un autre examen, actuellement en cours, dans le même laboratoire, est la recherche par immunofluorescence d'anti-corps anti-parathyroïdiens. La présence certaine de ceux-ci permettrait de faire rentrer la maladie dans la discussion des maladies auto-immunes.

Ces deux observations amènent également à discuter de l'avenir de ces enfants atteints d'hypoparathyroïdie. En effet on remarque que le quotient intellectuel de ces malades restent le plus souvent inférieur à la normale et c'est le cas de deux observations rapportées ici. Donc il paraît inutile de vouloir décrire comme SCHUPBACH et COURVOISIER une forme spéciale prenant des signes à l'hypoparathyroïdie et à la pseudo-hypoparathyroïdie qu'ils appellent le crétinisme hypoparathyroïdien car ils ont des signes de la pseudo-hypoparathyroïdie et surtout le retard psychologique mais ils réagissent à la parathormone.

Enfin ces deux observations posent le problème du diagnostic étiologique d'une hypocalcémie chez le nourrisson. Nous reverrons ce problème au cours de l'étude du diagnostic différentiel de l'hypoparathyroïdie dans un chapitre ultérieur. A côté de l'intérêt des questions soulevées ci-dessus nous envisagerons à propos de ces deux observations relevant d'une maladie qui reste rare ses différents aspects cliniques, biologiques, diagnostiques et thérapeutiques avec l'aide d'une revue de la littérature.

CHAPITRE IV

Etude générale de l'hypoparathyroïdie avec une revue de la littérature.

A la lumière des deux observations rapportées précédemment et à l'aide d'une revue de la littérature nous pouvons faire une description de la maladie, description tant clinique que paraclinique et étudier les principales formes cliniques de celle-ci. Les formes néo-natales retiendront plus particulièrement notre attention.

En 1958 DUC (64bis) relève 85 observations dans toute la littérature depuis cette date, en ne considérant que les publications écrites en langue française et en langue anglaise on peut relever environ 108 nouvelles observations. Cela représente donc un total d'environ 200 observations publiées à ce jour. On peut donc déduire de ces simples constatations numériques que l'hypoparathyroïdie est une maladie relativement rare.

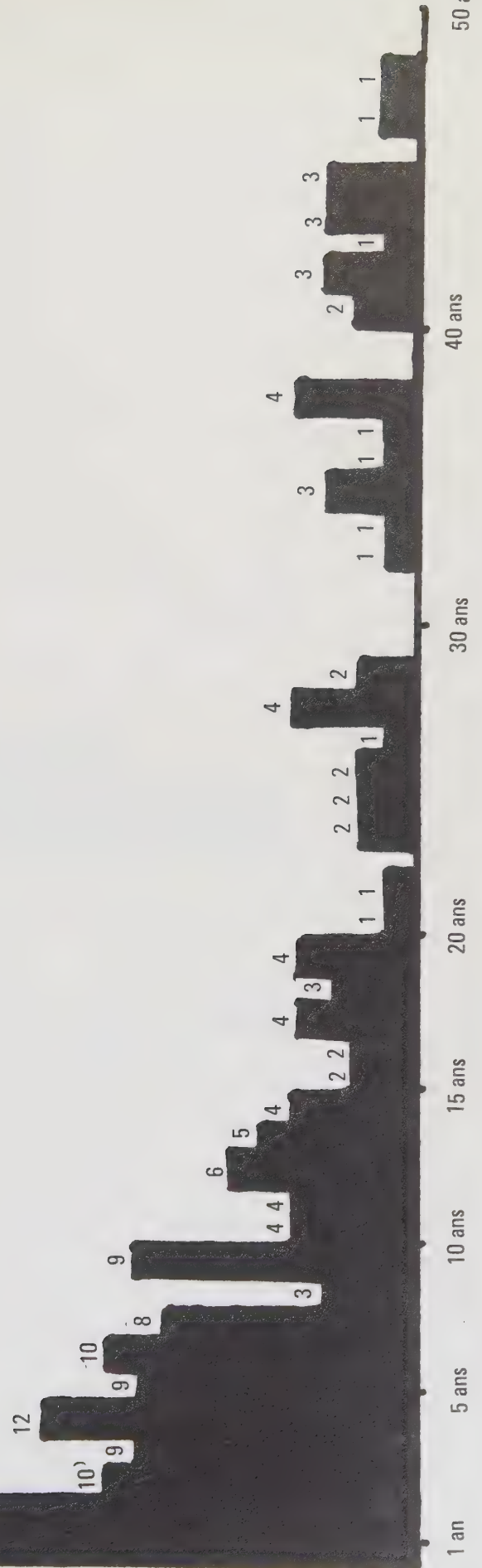
L'étude de toutes ces communications met en évidence un point commun qui est la présence constante de signes neurologiques, soit à type de manifestations aiguës telles la tétanie, les convulsions, le laryngospasme, soit des manifestations intercritiques (signes de Chvostek ou de Trousseau).

A côté de la forme de l'adulte ou du grand enfant on peut décrire une forme du nouveau-né ou du nourrisson. Cette forme qui est le sujet des deux observations rapportées est assez rare et nous l'étudierons en détail, le travail précédent amenant à discuter cette forme de la maladie.

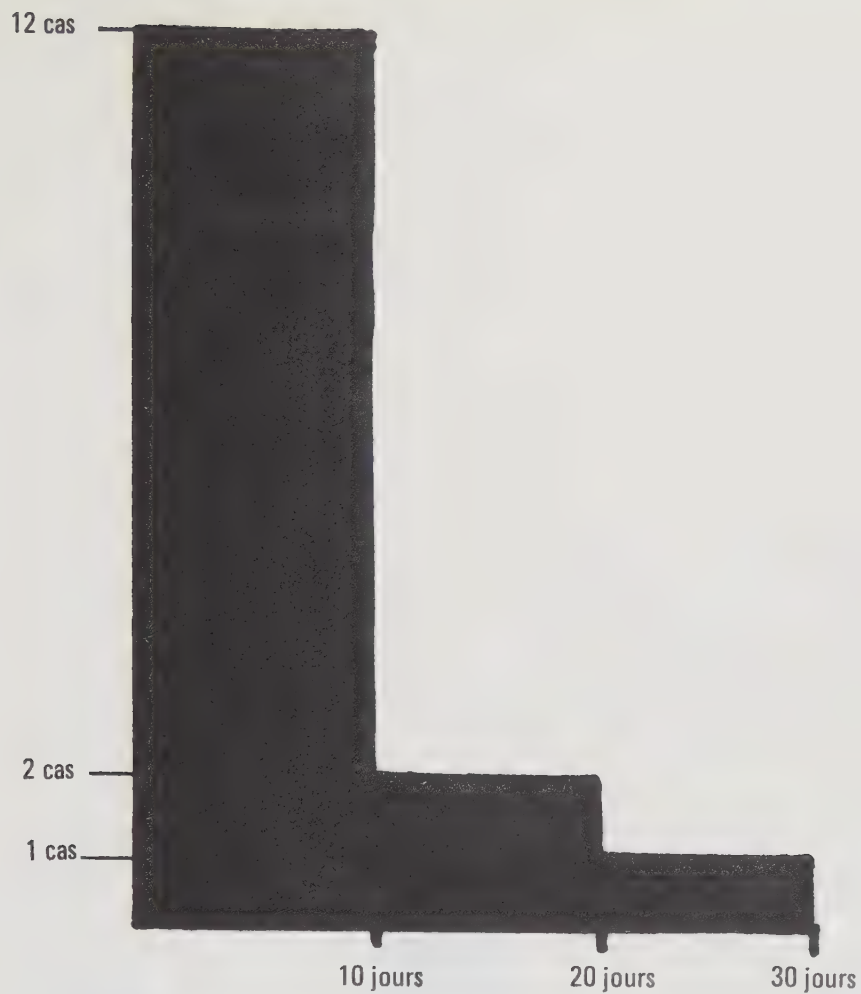
Une question se pose d'emblée : est-il nécessaire de distinguer une forme néo-natale et si oui doit-on l'envisager comme une entité spéciale?

Répartition des hypoparathyroïdies idiopathiques chroniques en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes

22

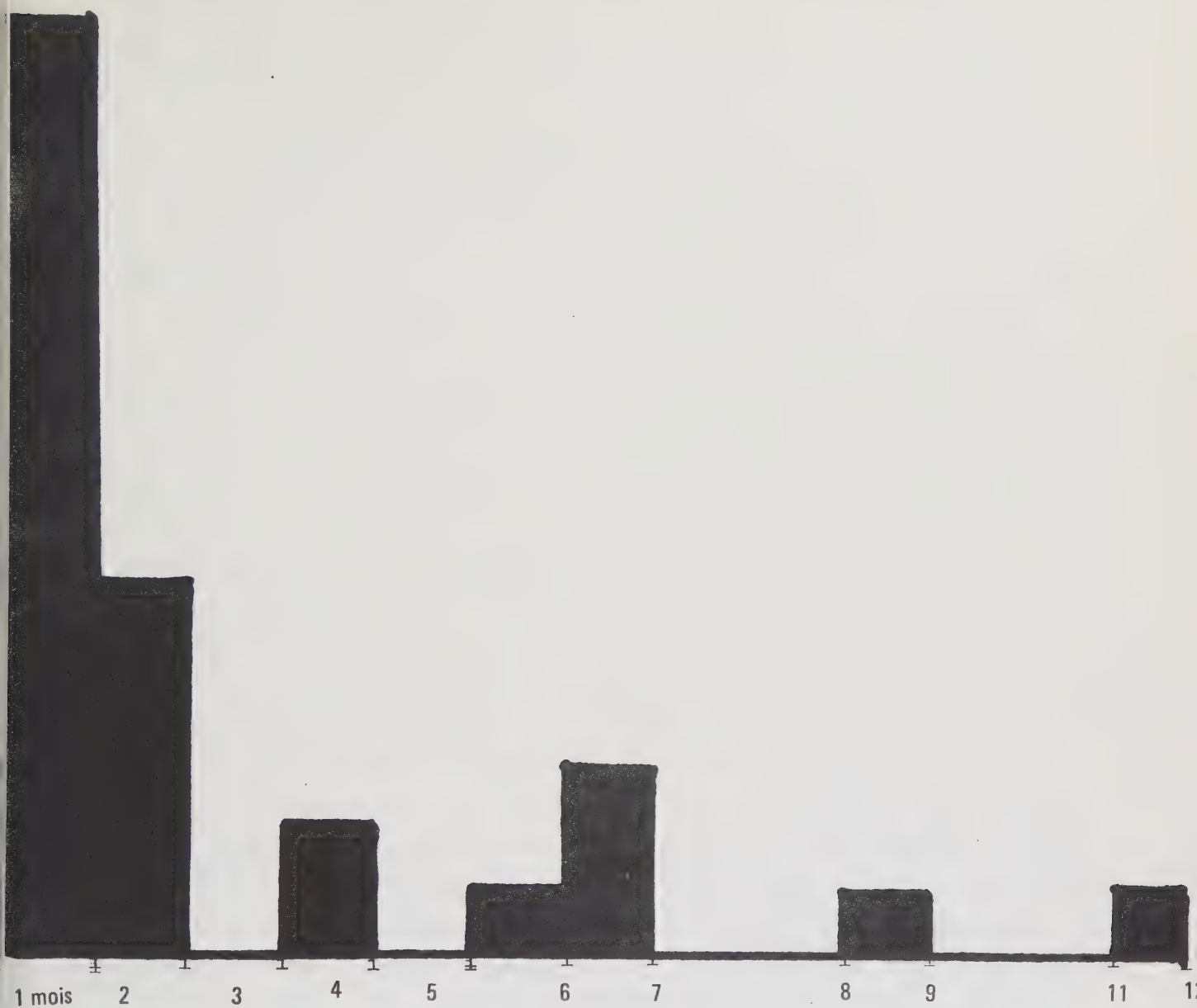






**Répartition des hypoparathyroïdies idiopathiques découvertes
au cours du premier mois de vie**

Nombre de cas



Répartition des hypoparathyroïdies idiopathiques chroniques
découvertes au cours de la première année

Si l'on regarde la répartition selon l'âge des hypoparathyroïdies, (voir page 48) on est frappé immédiatement par le pic représentant le nombre de malades atteints de la maladie dans la première année de la vie. Dans la littérature, on peut en relever 33. En effet, nous entendrons par forme infantile ou du nourrisson celles qui ont débuté avant l'âge de un an. Ce pic est le plus élevé de la courbe. On peut donc raisonnablement dire que la fréquence d'apparition de la maladie est maximum dans la première année. Il paraît donc utile d'envisager l'étude des formes néo-natales dans un chapitre particulier.

L'âge de découverte de la maladie dans la première année se répartit de la façon suivante (voir pages 49,50) : le maximum dans le courant du premier mois (donc les véritables formes néo-natales) ; on en dénombre 15. Puis rapidement on observe une diminution des formes diagnostiquées au cours du deuxième mois puisque le nombre de cas s'élève à 6 ; enfin la courbe continue à décroître : au deuxième mois on n'en décrit que deux, au cinquième mois un, et au sixième mois une légère remontée de la courbe puisque on en recense 5 puis au neuvième mois 2. Maintenant si on étudie la répartition à l'intérieur du premier mois on s'aperçoit que le maximum de fréquence se situe entre le premier et le dixième jour de la vie (douze observations dans cette période) ; dans la deuxième décade on ne relève que deux cas et dans la troisième seulement un.

Il faut d'emblée souligner la fréquence plus grande de l'atteinte de la maladie chez le garçon que chez la fille au cours de l'hypoparathyroïdie idiopathique dans sa forme néo-natale ; en effet dans notre statistique qui porte sur 33 formes néo-natales décrites et dont 25 fois le sexe est précisé on relève 18 garçons atteints contre 7 filles. Nous reviendrons sur ces chiffres lorsque nous tenterons de faire une classification et une hypothèse pathogénique de la maladie.

Si l'âge des premiers symptômes se révèle souvent précoce il n'en n'est pas de même de celui où le diagnostic est posé ; en effet on peut observer un écart maximum de 9 ans et 1/2 entre les premières manifestations et le diagnostic. En fait l'écart est très variable et parfois nul. Cependant il est important de réaliser un diagnostic précoce car on pourra ainsi éviter que ne s'installe des complications de la maladie en particulier les dégradations psychologiques qui sont relativement fréquentes.

TABLEAU DES FORMES NEO-NATALES DE L'HYPOPARATHYROIDIE CHRONIQUE

Auteur année de Publication réf. Bibliog.	Sexe	Age des 1° signes	Age du diagnos- tic	Premiers symp- tomes	Evolution	Troubles psycholo.
Benson 1964 (18)	M	13 j. " familiale "	3 mois	convulsions généralis. oedème Gen.	répétition des convul. abs. pas de téta- nie	QI:95
Bergstrand (19)	?	12 mois	3 ans	épilepsie de type grand mal	faciès pseu- do hypopara- thyroïdie opacité len- ticulaire	QI:60
Bethenod 1964 (22)	M	6mois1/2 "familiale"	7 ans	convuls. cloniques généralis.	absence douleurs abdominales	QI:66 troubles du comportement
Brodhel 1967 (30)		9 mois		tétanie convuls.	laryngos- pasme cysti- nurie assoc.	
Case Mamorial Hospital 1952 (38)	M	naissance	3j.	tétanie	cataracte à 3mois décé- dé 4 mois	
Collins & Williams 1950 (49bis)	M	6 mois	6 ans	tétanie	troubles phanères mo- niliase, diar- rhée oedème Fd. Oeil	
Cordeiro 1958 (50)	M	naissance	1mois	convuls.	tétanie calci- fication IC. décédé 2mois 0 parathyroïde	
Curtis 1962 (53)	F	6j	5mois	secousses face crise clonique généralisée	inclusion cy- tomégaly vomis. diarrh. cataracte	retard
Delaître 1963 (56)	?	10 j	45 j	convulsions encéphalopa- thie	répétition des crises	retard assis (II M.)
Harrison 1956 (94)	M	3mois	6 ans	convulsions généralis.	Laryngospas- me diarrh. calcificat. I.C.	
Lelong 1948/1968 (I30-I31)	M	3 j. "familial"	9 j.	mouvements face convul- sions	tétanie -fibrillat. musculaire	instable caracté- riel dev. normal

Auteurs	Sexe	age des I° signes	age du diagnostic	premiers symptomes	évolution	troubles psycholo.
Lobdel 1959 (I34)	M	5 j.	10 j.	convulsions	tétanie diarrh. dec. 55 j.	
Monnet 1957 (I52)	M	15 j.	6 sem.	vomissements, convuls. localisées puis généralisées	gloussent. inspiratoire	normal
Moschos 1970	F	50 j.	52 jours	convuls.		pas de retard
	F	55 j. soeur de la précédente		décédée 24.h après calcémie 72 mg/l pas de phosphore	convuls.	
Moshkowitz 1969 (I54)	F	6 mois	9 ans	convuls.	déformat. dents-ongles troubles oeil diarrh.	
Mozziconacci 1959 (I67)	F	6 j.	1 mois	crises convulsives	observation de cette thèse	retard scolaire
Peden 1960 (I67)	M	7 sem. "familial"	immédiat.	convuls.	stridor retard statural	retard psycho.
	M	5 j. "familial"	immédiat.	convul.	stridor inspiratoire	
Rhyme 1956 (I74)	F	6 j.	11 jours	crises convuls. généralisées	glaucome congénital 4 mois	
Salvesen 1953 (I87)	M	6mois	8 ans	tétanie	moniliase stéatorrhée Addison évolution mortelle	
Soper 1957 (201)	M	9mois		convuls.	stridor	
De Toni 1955 (213)	M	3mois	14 mois	convuls.	tétanie cataracte	
Vagues 1959 (214)	M	35 j.	4 mois I/2	crises convuls.	150 crises par j. cataracte bilatérale spasme de la glotte E.E.G. perturbé	retard psycho. assis à 19mois

Auteurs	Sexe	âge des I° signes	âge du diagnostic	Premiers symptômes	évolution	troubles psychol.
Wilkins 1968 (227)	F	5 mois 1/2	5 ans	photobie lésion de la cornée	diarrhée convuls. à 4 ans moniliase et anémie de Biermer	
	M	naissance	17 mois	respiration striduleuse secousses des yeux		retard psycholo. QI. :78 à 3 ans
	M	naissance	4 jours	tétanie		
		6 mois	10 ans	raideur regard fixe	convuls. hypertonique	
Yonis 1962 (231)	F	40 jours	50 jours	convuls.	décédé à 91 jours de broncho-pneumonie (autopsie)	
Zeliweger 1951 (233)		6 semaines	5 ans	convuls. tonico-cloniques généralisées	apposition périostée laryngospasme retard physique	retard psycholo.

Le signe d'appel principal présent dans toutes ou presque toutes les observations est constitué par les convulsions (29/33).

On se trouve donc ramener au problème d'un état convulsif prolongé dans les premières semaines de la vie. Nous ne rappellerons pas ici les principales étiologies des crises convulsives, état fréquent chez le nourrisson ; mais nous insisterons sur la nécessité de faire pratiquer un dosage de la calcémie devant toute convulsion et ce d'autant qu'elles ne sont pas hyperpyrétiques. Le diagnostic se réduit alors à celui d'une hypocalcémie du nourrisson.

Ces crises convulsives n'ont pas de particularités spéciales dans l'hypoparathyroïdie idiopathique. Elles peuvent apparaître à des intervalles éloignés les uns des autres. Classiquement elles réalisent une perte de connaissance avec des mouvements tonico-cloniques ou toniques purs. Mais elles peuvent être d'origine sous corticales et se traduisent alors par une perte de connaissance seule ou associent cette dernière à des mouvements cloniques généralisés ou à un état tonique. Des auteurs ont rapportés des périodes de perte de connaissance brève et s'accompagnant de pointes-ondes simulant les crises de petit mal. Enfin un auteur décrit une crise convulsive semblable à une épilepsie avec une période de coma terminal qui a duré quatre jours. Enfin des crises simulant une épilepsie focale (se rencontrant environ dans 20 % des cas d'hypocalcémie) peuvent apparaître isolées ou associées à une crise généralisée. Elles sont soit motrices soit sensitives.

Souvent dans les signes d'appel de la maladie on a décrit des mouvements spasmodiques des extrémités ou de la face qui sont en réalité des signes de tétanie.

D'autres symptômes neurologiques ont pu retenir l'attention : ce sont une hypertonie isolée d'un membre, une respiration striduleuse ou surtout le spasme laryngé qui correspond à une contracture des muscles laryngés. Il en résulte une apnée en inspiration qui est transitoire mais dont le prolongement peut mettre en danger la vie de l'enfant par anoxie et arrêt cardiaque. Donc cet aspect toujours grave devra être redouté dans les tétanies de la première enfance.

Les vomissements répétés d'un nourrisson représentent aussi un signe d'appel vers l'hypocalcémie ; la répétition de ceux-ci peut entraîner des signes de déshydratation. En fait ces vomissements doivent être mis sur le compte de la tétanie.

Un caractère est commun à toutes ces manifestations différentes : si elles répondent toutes à l'injection de calcium intra-veineuse, elles sont insensibles aux traitements anti-convulsifs habituels. Mais surtout on ne saurait trop insister sur le fait que'il faut toujours demander un dosage de la calcémie devant une de ces manifestations et notamment devant des convulsions chez l'enfant et qu'au besoin on répètera ces dosages.

L'évolution de la maladie se fera sur le même mode que celle des hypoparathyroïdies de l'adulte ou du grand enfant (102). Lors des épisodes d'hypocalcémies les crises convulsives réapparaissent. La répétition de celles-ci pouvant mettre en question l'avenir psychologique de l'enfant (84). Classiquement on n'a pas décrit la débilité mentale comme signe de la maladie (au contraire elle servait à différencier l'hypoparathyroïdie de la pseudo-hypoparathyroïdie). Schüpbach et Courvoisier décrivent une maladie qui a les caractères de la pseudo-hypoparathyroïdie avec notamment un retard mental très important et qui répond à la parathormone. Ils ont alors décrit ce qu'ils ont appelé "crétinisme hypoparathyroïdien". En fait nous ne pensons pas qu'il faille créer une nouvelle dénomination pour un tel syndrome, mais il faut constater que l'hypocalcémie provoque par le biais essentiellement des crises convulsives et tétaniques, des débilités mentales qui sont seulement partiellement réversibles sous traitement de l'hypoparathyroïdie. Dans les observations néo-natales relevées ici on observe 8 cas de retard mental sur 12 examens pratiqués et mentionnés. Ces troubles vont du simple retard du développement à la détérioration importante (148) (quotient intellectuel à 60) en passant par l'instabilité caractérielle. Les perturbations psychologiques les plus importantes se retrouvent chez les malades dont le diagnostic a été posé tardivement et qui ont pour cette raison convulsé de longues périodes avant qu'un traitement efficace n'enraie ces convulsions. On remarque aussi une importance plus grande des troubles psychologiques lorsque l'atteinte est d'emblée importante (tableau d'encéphalopathie) (47). Plus le traitement sera entrepris tôt, meilleur sera le pronostic (80).

Mais il est indéniable que jamais un examen psychologique approfondi n'a été pratiqué et peut être qu'un état psycho-pathologique se serait développé même sans hypoparathyroïdie comme dans notre observation. Au maximum on peut dire qu'un état latent tout juste équilibré chez un sujet normal est démasqué par l'hypocalcémie.

Chez l'adulte un tiers, des publications depuis 1958 font état des troubles psychologiques qui se manifestent, le plus souvent, par une diminution du quotient intellectuel qui varie entre 80 et 27, mais en moyenne autour de 60 ; il ne s'agit donc pas de grosse débilité. Les autres troubles psychologiques sont variés : le plus souvent ce sont des changements

de caractère, le malade devenant irritable et nerveux ; on note aussi des troubles de l'humeur, des dépressions, des frayeurs, de l'anxiété. Tous ces troubles confinent réellement à un état neurotonique et psychiatrique (I76,I78). Enfin récemment une dysphasie et une dyscalculie ont été rapportées. Si ces troubles psychiatriques sont réversibles, le retard mental est lui définitif malgré le traitement. Le quotient de développement s'améliorera sous ce traitement mais ne reviendra jamais à la normale. C'est pourquoi il est indispensable de faire le diagnostic d'hypoparathyroïdie chronique le plus tôt possible avant que le retard mental n'ait eu le temps de s'installer (I80).

Dans l'évolution des manifestations de tétanie peuvent aussi apparaître et pour certaines d'entre elles être présentes lors du premier examen du malade. La description classique de la crise de tétanie donnée par Trousseau dans ses admirables leçons de clinique est bien connue. Elle se présente comme des accès de contractures qui sont paroxystiques prédominant aux extrémités volontiers symétriques. On peut séparer une composante sensitive et une autre motrice de la crise.

Le début est volontiers précédé par des paresthésies qui prédominent au niveau des extrémités. Puis survient la crise de contractures qui touche elle aussi essentiellement les extrémités mais peut s'étendre à tout le corps et à la face (la contracture des muscles péribuccaux donnant le museau de tanche) ; au niveau des mains elle donne la classique main d'accoucheur et les pieds se mettent en varus équin l'association des deux réalisant le spasme carpo-pédal. Cet accès qui est généralement unilatéral (mais pouvant être parfois bilatéral) est peu douloureux donnant une sensation de crampe ou d'engourdissement. Les crises sont de durée variable parfois de quelques minutes, parfois de quelques heures. Elles peuvent rester isolées ou bien se répéter et devenir alors subintrantes. La conscience reste normale durant toute la crise. Enfin elle cède à l'injection intra-veineuse de calcium.

Entre les crises on essaiera de rechercher une symptomatologie de fond qui est assez pauvre ; chez l'enfant plus grand on retrouvera quelques paresthésies intermittentes. Les céphalées ne sont pas rares et traduisent une hypertension-intracrânienne se manifestant par un oedème papillaire.

L'examen clinique de cette période inter-critique s'efforcera de rechercher une hyperexcitabilité neuro-musculaire.

Le signe de Chvostek qui est une contraction brève et complète du releveur de la lèvre supérieure et du releveur de l'aile du nez uni ou bi-latéral après percussion du nerf facial à égale distance du lobule de l'oreille et de la commissure labiale n'est pas constamment retrouvé même lors des accès paroxystiques. Enfin le signe de Chvostek peut être présent en dehors de toute tétanie et est alors considéré sans signification pathologique. Le signe de Lust qui se traduit par la flexion dorsale du pied après percussion de la tête péronière et le signe de Weiss correspondant à une contraction de l'orbiculaire des paupières après percussion de l'angle externe de l'oeil, ont encore moins de signification.

La manoeuvre de Trousseau ne pourra avoir de valeur que si elle est effectuée dans des conditions techniques satisfaisantes. On comprime le bras pendant une durée de dix minutes à une pression égale à 2 cm de Hg supérieure à la pression artérielle maxima. Cette ischémie entraîne soit lors de l'épreuve soit lors des quelques minutes qui suivent le déserrément du garrot, une fasciculation des muscles inter-osseux de la main bien visible surtout au niveau du premier espace inter-osseux ; puis apparaît une contracture de la main qui prend l'attitude de main d'accoucheur. L'apparition de ces signes peut être facilitée par une hyperpnée de trois minutes avant la levée du garrot. Mais il faut savoir que le signe de Trousseau peut rester négatif dans les hypoparathyroïdies les plus authentiques (il est par exemple négatif dans 15 observations sur 24 relevées au hasard). Donc si un signe de Trousseau positif est hautement en faveur d'une tétanie il ne faut pas éliminer ce diagnostic s'il est négatif.

Le reste de l'examen neurologique est strictement normal ; seule peut-être notée une exagération dans la réponse des réflexes ostéo-tendineux et parfois il existe une hypoesthésie tactile des extrémités.

Sur le plan neurologique d'autres signes (196) sont beaucoup plus rares, rapportés par quelques auteurs. On peut relever dans la littérature 14 cas avec des particularités neurologiques. L'âge des malades s'étage de 3 à 61 ans. Il peut s'agir de mouvements choréiques (142) (4 cas), deux cas de paralysie agitants, un avec des mouvements athétosiques, un avec torticoli, un avec dystonie ; deux avec des mouvements anormaux des yeux et cinq avec des grimaces faciales et des mouvements non classés. Enfin deux malades présentaient une chorée typique de Sydenham.

On retrouve également dans les manifestations rares de la maladie des signes respiratoires qui eux aussi correspondent à la tétanie. Ce sont des dyspnées pseudo-asthmiques ou des douleurs thoraciques soudaines.

Toutes ces formes qui sont des manifestations exceptionnelles de l'hypoparathyroïdie peuvent faire errer longtemps le diagnostic ce qui explique les délais parfois longs entre les premiers signes et le diagnostic.

Les complications cardiaques restent chez le nouveau-né assez préoccupantes car elles mettent en jeu le pronostic vital.

Mais ces troubles cardiaques sont relativement rares si on rejette les anomalies électrocardiographiques (32, 192, 221). On peut observer une insuffisance chronique. Schulmann (192) décrit un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë chez un enfant de 12 ans hypoparathyroïdien avec une calcémie de 39 mg/l. D'autre fois on découvre une cardiomégalie isolée au cours de la surveillance d'une hypoparathyroïdie (32, 221). Mais toutes ces formes ont un point commun ; elles régressent sous traitement de l'hypoparathyroïdie.

Les anomalies de l'électrocardiogramme bien que faisant partie des examens complémentaires, seront décrites ici. Elles sont bien connues de longues dates ; dues à l'hypocalcémie (67), elles se rencontrent dans toutes les hypocalcémies un peu prolongées (232). On décrit essentiellement un allongement de l'espace Q-T. Il faut souligner d'emblée la fréquence de cette anomalie électrique qui n'a aucune traduction clinique dans l'hypoparathyroïdie. D'autre part il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de l'allongement et le taux de la calcémie. Ceci est dû au fait que c'est la partie ionisée du calcium qui est responsable des anomalies électrocardiographiques et cette fraction ultra-filtrable n'est pas couramment dosée. L'allongement ne porte que sur le segment "début de S-origine de T" ; mais on mesure depuis Q à la fin de T car cette mesure est plus facile connaissant moins d'erreurs (environ 10 %). Il est nécessaire de relier la mesure de Q-T au rythme cardiaque, la relation étant donnée par la formule suivante : $QT = k \sqrt{R-R}$, k étant une constante qui varie entre 0,37 et 0,40 suivant l'âge et le sexe. L'allongement de Q-T est parfois si important que l'onde P est masquée par l'onde T qui la précède. Cela se rencontre lorsque le taux de la calcémie est inférieur à 50 mg/l (232). Sur l'électrocardiogramme on peut également noter des modifications de l'onde T qui sont variables et qui disparaissent beaucoup plus tardivement sous traitement. D'après Bronsky ces anomalies seraient dues à une diminution non du calcium ionisé mais du calcium organique (32). Cette onde T peut être pointue et symétrique (163, 232) ou bien être aplatie ou inversée.

Dans l'évolution des signes oculaires apparaîtront. La cataracte (112, 139, 170, 190) est la lésion la plus fréquemment retrouvée. C'est une cataracte non spécifique qui est rencontrée dans tous les cas d'hypocalcémie.

Elle peut être précoce ou tardive ; on la retrouve plus volontiers après vingt ans (la moitié des cas) ; dans 30 % des cas elle se situe entre 10 et 20 ans ; dans 17 % entre 5 et 10 ans et dans 3 % entre 0 et 5 ans.

Cette cataracte peut se manifester par une diminution de l'acuité visuelle ; elle révèle alors parfois la maladie (154). En l'absence de ce signe de cataracte il faudra la rechercher systématiquement par l'examen de la lampe à fente. Cet examen met en évidence des opacités qui le plus souvent sont corticales mais elles peuvent être centrales ou zonulaires. Cette cataracte zonulaire s'observe lorsque la maladie cesse par un traitement approprié (89) et que le cristallin continue à croître. Le cristallin donne alors l'aspect d'une zone claire qui siège au-delà d'une zone opaque. Occasionnellement on peut observer deux zones opaques successives qui indiquent l'existence de troubles du métabolisme du calcium à deux périodes différentes. Cela permet également de connaître l'époque de la modification du métabolisme du calcium. La cataracte est volontiers bilatérale mais se rencontre aussi assez fréquemment unilatéralement. Pour les ophtalmologistes la cataracte hypocalcémique est typique et ne peut être confondue avec aucune autre ; seule la maladie de Steinert pourrait faire l'objet d'un diagnostic différentiel. Le mécanisme de formation a été étudié par Weekers (220). La cataracte résulterait d'une dénaturation des protéines du cristallin il y aurait une diminution de la glycolyse car le calcium est indispensable à celle-ci. La glycolyse anaérobie qui est ainsi bloquée, est responsable de l'hydrolyse des protéines ce qui libère l'eau liée aux protéines : cette dernière infiltre alors les espaces interfibrillaires et c'est ainsi qu'apparaît l'opacification. On a pu décrire des cataractes qui ont régressé spontanément après le traitement de l'hypoparathyroïdie (110) mais en règle générale le traitement de la cataracte nécessite l'intervention.

D'autres manifestations ophtalmologiques se rencontrent dans l'hypoparathyroïdie chronique. Dans la littérature (141) on peut relever 12 cas de kérato-conjonctivités. Cliniquement elles se manifestent par une photophobie et un blépharospasme, une perte progressive de la vision et une incapacité à ouvrir les paupières. La kératoconjonctivite (86) est souvent phlycténulaire. Dans l'évolution chronologique de la maladie elle apparaît assez fréquemment en premier avec la moniliase. Une autre

manifestation oculaire décrite est la rétinite pigmentaire (I33). Chez le nouveau-né on a décrit une fois une photophobie avec lésions de la cornée qui ont amené à faire le diagnostic d'hypoparathyroïdie et une fois un glaucome congénital découvert à l'âge de 4 mois.

On peut rapprocher des signes oculaires la stase papillaire qui est rapportée par plusieurs auteurs (49). On a décrit des oedèmes modérés (un chez un nouveau-né) et des stases qui prennent une allure pseudo-tumorale se manifestant parfois par des hémorragies rétiniennes. L'évolution est en règle favorable sous traitement mais on peut voir une évolution de plusieurs semaines voire plusieurs mois. Dans une observation on retrouve comme séquelle une atrophie rétinienne (I5). Tous ces signes sont interprétés par les différents auteurs comme étant dus à un oedème cérébral par hypocalcémie (3).

Les troubles trophiques forment le quatrième grand groupe de complications (I97) après les signes neurologiques et les signes oculaires de l'hypoparathyroïdie. Ils siègent au niveau de la peau et des phanères. On les rencontre dans la moitié des observations publiées.

La peau prend un aspect rugueux et épais ; elle est recouverte de fines desquamations. Parfois on note un aspect de sclérodermie ; l'association de sclérodermie et de cataracte ayant été décrits sous le nom de syndrome de Rothmund (I6). De même que les lésions de sclérodermie sont rares dans l'hypoparathyroïdie, on rencontre rarement des lésions à type de psoriasis ou pseudo-psoriasis (I45) ou de dermatite exfoliatrice (93-I24).

Les ongles sont épaissis, fendillés, courts, striés et fragiles. A leur niveau on observe des taches de leucodynie. Après traitement on peut observer un sillon qui sépare l'ongle ancien et l'ongle qui vient de repousser. Enfin les ongles sont fréquemment le siège de péri-onyxis et d'onyxis.

Les cheveux sont également le siège de lésions. Ils sont rares, entraînant parfois de véritables calvities, fragiles, cassants et de couleur grise.

Les lésions trophiques siègent aussi au niveau des dents (98, I35, I56) où elles sont très fréquentes. Elles peuvent toucher la dentition très tôt dans la vie avant l'apparition de la dentition de lait. Elle peut alors se traduire sur des radiographies de la machoire par un épaissement de la lamina dura. Les troubles dentaires sont situés essentiellement au niveau de l'émail. Souvent on observe une aplasie ou une hypoplasie de celui-ci avec des stries transversales et des zones où il perd son brillant. Le bord tranchant de la dent est souvent érodé et même se casse. On a également signalé (2I) une mauvaise implantation dentaire. Pour certains auteurs le type de la lésion pourrait permettre de connaître l'âge auquel est apparu l'hypoparathyroïdie. En effet la composition de la dent ne peut pas changer après que l'émail et la dentine se soient formés. C'est ainsi que les lésions apparaissent tôt lors de la formation de la dent et ne peuvent pas disparaître par la suite. De même si l'hypoparathyroïdie apparaît tardivement les lésions dentaires seront absentes. Pour des auteurs (I54) il existe trois périodes : tôt avant la naissance où la lésion se situe au niveau de la cupule de la première molaire où il existe une hypoplasie ; à 3 ou 4 ans on remarque une ligne hypoplasique au niveau de la ligne cervicale des incisives ; enfin à 7 ou 8 ans on peut rencontrer une métaplasie de la dentine de la première molaire.

Enfin l'atteinte moniliasique (I27) semble être la cause de nombreux troubles trophiques dans l'hypoparathyroïdie. En effet on retrouve assez fréquemment des filaments mycéliens sur les cultures de peau et d'ongles. Au niveau des ongles cette moniliase en la précédant parfois est responsable des lésions d'onyxis ou de péri-onyxis. Le problème de l'association de l'hypoparathyroïdie et de la moniliase sera rediscuté lorsque nous envisagerons le problème des maladies associées à l'hypoparathyroïdie.

La maladie est encore caractérisée par un cinquième groupe de signes cliniques qui sont les signes digestifs (46, 8I, IO3, IO4, I53, I86, 2I7, 229). Essentiellement il s'agit de diarrhée. Mais on se trouve déjà devant un symptôme plus rare car on n'en retrouve qu'une vingtaine de cas dans toute la littérature et 4 cas dans l'évolution de la maladie chez le nouveau-né. Mais cette association est tout de même significative. Cette diarrhée évolue souvent plusieurs années avant que les premiers signes

d'hypoparathyroïdie n'apparaissent (I28, I54, 229). On discute alors pour savoir si la diarrhée n'est pas la cause de l'hypoparathyroïdie (I03, I86) mais on comprend mal pourquoi il y aurait une hyperphosphorémie s'il existe un syndrome de malabsorption. D'autre part la diarrhée est parfois postérieure aux signes cliniques de la maladie. Il semblerait que l'hypoparathyroïdie est préexistante et que la diarrhée est due à une augmentation de l'irritabilité neuro-musculaire de l'intestin qui ne fait qu'aggraver l'hypoparathyroïdie (46). La diarrhée qui est chronique fait penser à un syndrome caelique ou à une maladie fibro-kystique du pancréas (I53). Parfois on retrouve dans les selles des levures (52, I43). Souvent la coproculture reste négative. Des auteurs pensent alors à des virus sans que la preuve n'en ait été apportée ou à un mécanisme allergique ou auto-immun (I98) et là on rejoint alors une possible hypothèse physiopathologique de la maladie. De toute façon la diarrhée ne répond pas au traitement habituel des diarrhées mais disparaît dès que le taux sanguin de calcium est revenu à la normale (46, I22, 53).

Au total dans cette première partie nous avons étudié les formes cliniques classiques de la maladie en insistant plus particulièrement sur les manifestations propres au nouveau-né. Les différents symptômes ainsi vus : les signes neurologiques, les signes oculaires, les signes digestifs, les signes siégeant au niveau de la peau et des phanères et enfin les signes plus rares (cardiaques, en exceptant les troubles électrocardiographiques, et les signes pulmonaires) se rencontrent dans de nombreuses causes d'hypocalcémie et la présence, l'un d'eux même s'il n'est pas évocateur devra faire pratiquer un dosage de la calcémie et cela d'autant que leur association sera évocatrice ; mais celle-ci est très variable.

L'évolution des formes néo-natales est plus sévère que celles du grand enfant ou de l'adulte. On relève dans les cas étudiés six décès précoces. Une seule autopsie a été pratiquée sur ces enfants décédés avec le diagnostic d'hypoparathyroïdie et elle a montré l'absence de parathyroïdes. On ne peut pas s'empêcher de rapprocher de cela la publication de Paupe et de Mayer (I65) sur la mort subite du nourrisson et ses relations avec les parathyroïdies. Geertinger (87) a effectué le même travail. Sur un groupe

de nourrissons décédés accidentellement on retrouve les parathyroïdes dans 82 % des cas ; par contre chez des nourrissons décédés sans cause apparente on ne les retrouve que dans 34 % des cas. L'hypoparathyroïdie serait donc beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit si des autopsies systématiques étaient pratiquées avec notamment une étude par des anatomo-pathologistes entraînés des coupes cervicales et du thymus.

Deux autres particularités de ces formes néo-natales sont représentées par la relative fréquence des formes familiales puisque dans la série des 33 cas de formes précoces on peut compter 8 formes familiales dont 7 sont sûrement des hypoparathyroïdies et une est douteuse car seules sont notées des convulsions à la naissance avec une hypocalcémie, l'enfant étant décédé trop tôt pour qu'on puisse entreprendre d'autres investigations.

Enfin on trouve trois malades qui associeront dans l'avenir une moniliase avec l'hypoparathyroïdie, un associant une maladie des inclusions cytomégaliqes, un avec une suspicion de maladie d'Addison et un avec une cystinurie.

Sur le plan paraclinique le tableau chez le nouveau-né est le même que celui de l'hypoparathyroïdie commune : on retrouve seulement dans deux observations des anomalies du squelette : apposition périostée et dans deux autres observations des calcifications intra-cérébrales.

Au total la forme néo-natale de l'hypoparathyroïdie présente donc un intérêt certain et il est absolument indispensable de pouvoir faire son diagnostic le plus précocement possible afin que le traitement qui sera entrepris puisse être efficace et faire régresser les signes d'arriération mentale.

Une autre forme clinique retiendra notre attention, ce sont les formes familiales (175). L'hypoparathyroïdie familiale est une maladie rare (91). Douze familles ont été décrites par différents auteurs à ce jour. D'après Peden (167) on pourrait distinguer deux groupes de malades. En effet pour un groupe l'hérédité est incertaine et semble liée au hasard alors que pour certaines familles, telle celle rapportée par cet auteur, les malades atteints ne sont que du sexe masculin et la maladie est transmise

uniquement par les femmes (voir tableau page 97). Dans sa famille, nombre de malades sont atteints dans la période des premières semaines de la vie et il faut noter que le nombre important de morts dans la période néo-natale chez les garçons. Il conclue donc que la maladie est transmise selon un mode lié au sexe et est de caractère récessive. De même Buchs décrit des hypoparathyroïdies chez trois frères (33, 34). La littérature qui fait état de 12 familles permet de trouver ainsi 35 malades atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique. On ne retrouve jamais la maladie chez le père ou dans la famille paternelle ; par contre deux observations font état de l'atteinte des mères (18, 129). Il faut retenir un argument supplémentaire en faveur de l'étiologie héréditaire possible de la maladie tout au moins de ces formes familiales, c'est la description de deux familles ayant des parents consanguins l'une issue de cousins germains et pour l'autre cousins germains (42, 189). Il semble donc qu'une notion d'hérédité doit jouer, mais la loi générale n'a pas pu encore être dégagée. Dans toutes les familles décrites la maladie apparaît progressivement plus tôt dans la fratrie. Au point de vue clinique et paraclinique il n'y a pas de particularités pour ces formes familiales.

Une forme clinique intéressante du point de vue pathogénique de la maladie et de sa fréquence est représentée par les formes associées (74). Cette association se fait souvent avec des maladies dont la pathogénie auto-immune ne fait pas de doute. C'est Thorpe en 1929 qui décrit le premier cette association (211) en rapportant une observation qui réunit une hypoparathyroïdie et une maladie d'Addison et une moniliase. Mais il faut attendre Whitaker en 1956 pour que cet ensemble prenne un nom : hypocorticisme familial juvénile avec hypoparathyroïdie et moniliase cutanée (225). Une quarantaine de cas sont rapportés dans la littérature (43). A côté des associations rapportés ci-dessus, il faut y adjoindre d'autres maladies qui accompagnent aussi parfois l'hypoparathyroïdie : l'anémie de Biermer ou anémie pernicieuse mégaloblastique (25, 172), des stéatorrhées, une thyroïdite de Hashimoto.

Sur les observations qui rentrent dans ce syndrome, l'hypopara-

thyroïdie est décrite dans 4/5 des cas, l'insuffisance surrénale dans la moitié des observations.

Ce syndrome est deux fois plus fréquent chez les filles que chez les garçons.

Le plus souvent, la candidose précède l'hypoparathyroïdie, mais elle peut aussi apparaître après. Cette candidose est soit cutanée, soit bucale, soit intestinale ; une fois on a pu isoler du candida albicans dans des sécrétions bronchiques. Donc la moniliase est souvent le symptôme révélateur de la maladie. Il est suivi par le syndrome d'insuffisance surrénalienne qui répond à la description classique de la maladie d'Addison. Anatomiquement il est intéressant de remarquer que les surrénales de ces malades sont infiltrées par un infiltrat lymphocytaire de même que les parathyroïdes. Des auteurs ont aussi décrit dans ce syndrome des stéatorrhées (36, 51, 62, 102, 106, 115, 140 et 184). On rapporte l'existence d'un syndrome caelique à l'âge de deux ans, d'une candidose à trois ans et d'une hypoparathyroïdie à 6 ans. La diarrhée s'est améliorée sous le traitement de l'hypoparathyroïdie. On peut donc affirmer que l'hypoparathyroïdie n'est pas secondaire à la diarrhée (du reste on comprendrait mal l'hyperphosphorémie observée dans ce syndrome) mais forme bien un tout. Peut-être pourrait-on dire que l'hypoparathyroïdie qui entraînerait des lésions de la muqueuse intestinale, serait révélée cliniquement par l'hypocalcémie secondaire à la malabsorption du grêle ? Ce sont là des hypothèses (184) mais elles ne sont démenties par aucune publication. Certains ont également décrit une anémie de Biermer associée (36, 99, 101, 153, 227). La description de l'anémie mégaloblastique est typique avec son achlorhydrie, son atrophie de la muqueuse gastrique et l'absence d'absorption de la vitamine B₁₂ marquée. On retrouve dans une proportion importante de cas la présence d'anticorps anti-muqueuse gastrique chez ces malades.

D'autres associations ont été proposées : une cirrhose (52, 225), une hypothyroïdie (36, 158), une immaturité testiculaire (225) ou ovarienne (88) et une thyroïdite d'Hashimoto (115).

Le pronostic de ces associations est des plus redoutables car sur la quarantaine d'observations, on peut relever douze malades décédés entre 4 et 16 ans. En effet au pronostic sombre de l'hypoparathyroïdie s'ajoute celui encore bien plus grave de l'insuffisance surrénale ou d'une

autre maladie ; et l'hypocorticisme rend le traitement de l'hypoparathyroïdie plus difficile car l'hydrocortisone joue un rôle sur le métabolisme du calcium.

Il est également possible de décrire d'autres formes sémiologiques de la maladie mais nous avons déjà étudié celles-ci lorsque nous avons envisagé l'étude clinique de la maladie. En effet on peut décrire des formes avec une symptomatologie cardiaque importante, des formes avec ostéopathies (nous les verrons dans le chapitre des signes radiologiques) et des formes avec manifestations neuro-psychiques prédominantes. Il est donc hors de propos d'étudier cet aspect dans ce chapitre.

Cette étude clinique de la maladie nous a permis de tracer un tableau assez typique de l'hypoparathyroïdie mais elle se caractérise par son polymorphisme et une absence de spécificité puisque tous les signes énumérés se retrouvent dans l'hypocalcémie quelle que soit son étiologie. Mais il est certain que la maladie peut être suspectée sur certains arguments ~~notamment~~ lorsqu'il existe une association à d'autres endocrinopathies ou lorsqu'un malade est déjà connu dans la famille. De toute façon le bilan biologique est l'élément indispensable du diagnostic.

CHAPITRE V

Etude paraclinique de l'hypoparathyroïdie idiopathique chronique

La tétanie qui représente le plus souvent le signe d'appel de la maladie, ainsi que les autres symptômes que nous avons pu relever dans le chapitre précédent, ne représente pas une maladie en eux-mêmes mais sont des symptômes auxquels il faut rechercher une étiologie. Celle-ci ne pourra être trouvée que par le biais des examens complémentaires (164). Certains d'entre eux ne feront que confirmer la réalité de la tétanie alors que les autres démontreront qu'il s'agit bien d'une tétanie hypocalcémique et exploreront le métabolisme phospho-calcique ou essaieront de mettre en évidence de façon directe un défaut dans le fonctionnement des parathyroïdes, l'examen alors fondamental étant le dosage de l'hormone parathyroïdienne mais il présente encore de nombreuses difficultés.

Les examens électrologiques : électromyogramme ou électroencéphalogramme font partie de ceux qui démontrent l'existence de la tétanie et ils ne reflètent que l'hypocalcémie. Ces examens mettent en évidence le syndrome neuro-musculaire périphérique qui s'identifie au syndrome tétanie et le syndrome neurologique central s'identifiant lui au syndrome épilepsie.

Le syndrome de tétanie peut s'explorer par la méthode d'électrologie classique : le seuil d'excitabilité des nerfs est diminué (Erb 1874) au courant galvanique et faradique. La chronaxie qui est le temps de passage du courant nécessaire pour obtenir une réponse avec une intensité double de la rhéobase qui correspond au seuil galvanique classique. On a étudié l'indice galvatonique : chez le sujet normal une certaine intensité galvanique donnera une contraction unique ; si on augmente l'intensité de la stimulation, on observera une réponse rythmique dite pulsante. Cela permet de mesurer une nouvelle chronaxie dite de réitération.

L'indice proposé est le rapport de l'intensité liminaire pour une réponse rythmique à l'intensité pour une réponse unique. La pente d'accomodation qui définit la réponse liminaire pour une intensité progressivement croissante est diminuée dans la tétanie. Mais toutes ces épreuves sont d'un emploi peu aisé surtout chez le jeune enfant.

On utilise beaucoup plus fréquemment l'électromyographie qui permet un diagnostic de détection. La découverte initiale est due à Turpin, Lefebvre et Lerique en 1953 (126). En effet ces auteurs mettent en évidence un aspect particulier de l'enregistrement de l'électromyogramme dans la tétanie : le doublet. C'est un accident formé par la répétition à un intervalle de 12 millisecondes de 2 potentiels d'action successifs et identiques morphologiquement. En bref, c'est une unité motrice qui lorsqu'elle est mise en jeu au lieu de donner un potentiel unique, donne chaque fois une décharge de potentiels répétitifs. L'aspect le plus caractéristique est celui d'une série de complexes (doublets ou multiplets). Ces trains répétitifs participent eux aussi souvent à un phénomène périodique ; ils réapparaissent selon un rythme de 0,5 à 12 seconde définissant ainsi le rythme de réapparition. On peut observer aussi des activités non répétitives sous la forme de battements de potentiels simples selon un rythme régulier voisin de 8 à 12 secondes. Mais le tracé peut prendre un aspect très complexe qu'on peut ramener à 3 grands types : des potentiels tellement nombreux et riches qu'ils sont ininterprétables ; un tracé voisin du précédent mais sur lequel vient se plaquer des accidents répétitifs (doublets ou multiplets) ; enfin des tracés d'interférences avec des ondes régulières, amples et arrondies (rythme de Pipper). Il est intéressant de noter que même en l'absence de signes cliniques de tétanie les signes électriques peuvent être déjà présents. Cela permet donc de dépister les accès d'intensité extrêmement faible . Pour ces formes on peut alors avoir recours à des épreuves de facilitation : épreuve du garrot, épreuve de l'hyperpnée. Cet examen apporte surtout une objectivité au concept d'hyperexcitabilité neuro-musculaire. Sa fidélité est parfaite dans les accès typiques complets. Ces signes de l'activité répétitive se rencontrent aussi au cours des polynévrites, des compressions des troncs nerveux, de la poliomyélite antérieure aiguë, de la sclérose latérale amyotrophique et de la chorée fibrillaire mais jamais dans ces formes les doublets ne prennent un aspect aussi durable et intense

que dans la tétanie et jamais on ne retrouve ces signes dans les affections d'origine centrale ou encéphalitique. Mais la constance des signes électromyographiques au cours des tétanies est loin d'être absolue.

Le syndrome central de l'hypoparathyroïdie dans sa manifestation électrique se traduit par des anomalies à l'électroencéphalogramme. Celui-ci n'est aussi que le reflet de l'hypocalcémie. Les trois quarts des observations décrites rapportent l'existence de troubles électriques centraux. Les différents tracés sont très polymorphes donnant des ondes lentes amples et diffuses en dehors du sommeil ou un tracé de type pointe-onde ressemblant à celui d'une épilepsie ; on peut remarquer aussi la présence de pointes à base large et qui sont très proches (elles ont été assimilées à des pointes-ondes). Tous ces différents signes peuvent n'apparaître qu'à l'endormissement ou être majorés par la stimulation lumineuse intermittente. Ils sont le plus souvent généralisés à tout l'hémisphère cérébral mais ils peuvent être localisés à une région particulière en foyer. Sur le plan évolutif il est remarquable que les anomalies électroencéphalographiques disparaissent sous traitement de l'hypoparathyroïdie dans un intervalle de temps assez rapide (une quinzaine de jours à un mois environ selon les observations et selon les auteurs). Du reste la persistance des troubles électriques chez un malade considéré comme un épileptique doit faire rechercher une hypocalcémie. Lors des rechutes de la maladie les anomalies électriques peuvent à nouveau réapparaître si l'hypocalcémie redevient importante (en fait le taux de la calcémie pour lequel apparaît des troubles électroencéphalographiques est très variable). Par exemple l'étude de 45 cas d'hypocalcémie entre 5 mois et 3 ans ayant une calcémie inférieure à 60 mg/l et ayant tous une tétanie clinique met en évidence l'existence de 16 tracés normaux.

De même que pour les examens précédents qui sont le reflet de l'hypocalcémie, l'étude de l'électrocardiogramme dont nous avons vu les modifications avec les formes cardiaques de la maladie, n'est lui aussi que la traduction de l'hypocalcémie qui donne toute la richesse sémiologique tant clinique que paraclinique de cette maladie.

Les examens radiologiques sont également pratiqués systématiquement : radiographies du squelette, de la dentition et du crâne à la recherche de calcifications intra-craniennes (5, 63, 74, 171, 189, 192, 225).

Les anomalies du squelette sont très variables et variées et sont dues à l'action directe de l'hormone parathyroïdienne sur l'os. Nous rappellerons que cette action peut être ostéoclastique (favorise la destruction de l'os) ou ostéoblastique (favorise la construction de l'os). L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est l'ostéopénie, se traduisant par une ostéoporose. Il semble s'agir d'un trouble de l'anabolisme osseux par deux moyens possibles (I46). On connaît l'action directe ostéoblastique de la parathormone et son défaut suffit à lui seul à empêcher l'anabolisme osseux (I7I). Mais un mécanisme indirect peut aussi expliquer cette ostéoporose. En effet deux facteurs sont indispensables pour assurer une formation correcte de l'os : un facteur plasmatique qui représente le coefficient de solubilité phospho-calcique (ce facteur est normalement de 50 chez l'enfant et il exprime la concentration du calcium en pourcentage par rapport à la concentration du phosphore plasmatique en pourcentage elle aussi) ; le deuxième facteur indispensable pour qu'il y ait une ossification correcte est un facteur local : il doit y avoir une augmentation des phosphates au niveau des lieux de calcification par augmentation des enzymes phosphatases-phosphorylases. Or dans l'hypoparathyroïdie le premier facteur est modifié (I92) et le second est lui aussi inefficace (5).

Les augmentations de densité osseuse n'ont été rapportées que par des auteurs qui décrivent des troubles dus à un traitement excessif par le calcium et la vitamine D.

Enfin l'image d'apposition périostée qui est décrite dans la première observation de cette thèse est également décrite comme manifestation de l'hypoparathyroïdie ou de l'hypocalcémie mais dans un précédent chapitre nous avons déjà discuté de cette identité.

Les radiographies des dents confirment les anomalies déjà décrites dans le chapitre des signes cliniques de la maladie et au cours duquel nous avons étudié les anomalies radiologiques des dents avec les troubles des phanères.

Les examens radiographiques s'efforceront aussi de rechercher des calcifications intra-craniennes qui sont aussi le témoin de l'hypocalcémie. En effet la description de l'association des calcifications intra-craniennes et de la tétanie a été décrite par Fahr en 1930. Le syndrome de Fahr (37) associe une tétanie hypocalcémique, des calcifications se projetant dans la région des noyaux gris centraux, une comitialité (quelle que

soit sa forme d'expression), des signes cérébelleux et une débilité mentale. Physiologiquement ces calcifications peuvent apparaître dans certaines structures : les plexus choroïdes, la glande pinéale, l'habenula, la faux du cerveau, le ligament ptérygo-clinoïdien et les granulations arachnoïdes. Par opposition les calcifications pathologiques se rencontrent dans la toxoplasmose, la cysticercose, la trichinose, les abcès du cerveau, la tuberculose, la sclérose tubéreuse, l'artério-sclérose, les angiomes, les anévrismes, les hématomes, les tumeurs cérébrales et l'hypoparathyroïdie. Dans cette dernière maladie elles témoignent du dépôt de calcium au niveau de la média des artérioles cérébrales. Dans la littérature on peut relever environ 30 % d'observations qui comportent des calcifications intra-cranien-nes. Il faut noter d'emblée que la sévérité des signes neurologiques n'est absolument pas en rapport avec l'importance des calcifications. L'aspect radiologique varie selon la densité et le siège de ces calcifications. Au début on n'observe qu'une simple augmentation de densité. Plus tardivement une couche dense apparaît qui prend parfois un aspect strié. L'encéphalographie gazeuse montre qu'elles siègent au contact des ventricules cérébraux.

Les examens précédents ne représentent que les reflets de l'hypocalcémie et certes l'association de ces différents symptômes pourra orienter préférentiellement vers l'hypoparathyroïdie mais seule l'étude du métabolisme du calcium et du phosphore par l'intermédiaire de son dosage sanguin et urinaire et à l'aide d'épreuves plus dynamiques permet de poser le diagnostic d'hypoparathyroïdie de façon à peu près certaine (159).

Le taux normal de la calcémie est de 100 mg/l et peut varier de 90 à 110 mg/l. Mais ce qui est remarquable c'est la stabilité de ce chiffre quelles que soient les conditions dans lesquelles l'organisme est soumis et en particulier il n'y a pas de variation en fonction du rythme nyctéméral. Depuis Mac Callum en 1909 l'hypocalcémie est rattachée à l'hypoparathyroïdie. Mais dans cette étude du chiffre de la calcémie il entre plusieurs éléments qu'il est intéressant de dissocier. En effet le calcium ionisé paraît seul actif et ses modifications ont donc une signification pathologique plus importante. Il représente environ la moitié du calcium total ;

son chiffre varie selon les auteurs et surtout selon les méthodes de dosage qui peuvent être biologiques sur un coeur isolé de batracien (45 à 50 mg/l) ou par la méthode spectrophotométrique (47,5 à 65 mg/l), enfin la méthode de Soulier et Crosnier qui utilise un système anticoagulant (57 ± 2 mg/l). Une méthode à rejeter est celle utilisant des abaques qui expriment le calcium ionisé en fonction du calcium total et du taux de protéinémie ; cette méthode ne fait pas intervenir les facteurs qui règlent l'affinité qui règne entre le calcium et les protéines, notamment le pH. La seconde partie du calcium qui peut être dosée est le calcium ultra-filtrable. Il est séparé par ultra-centrifugation, mais pour avoir un résultat rigoureux il faudrait que la séparation ait eu lieu immédiatement après le prélèvement car durant les opérations, il y a passage de la forme libre à la forme liée aux protéines et inversement. Il représente environ 50 à 65 mg/l. Enfin une dernière fraction de la calcémie peut être étudiée : c'est le calcium diffusible non ionisé. Il est obtenu par différence entre le calcium diffusible ou ultrafiltrable et le calcium ionisé. Il représente environ 1 à 6 mg/l.

En fait, le dosage séparé des différentes parties du calcium représente un intérêt assez limité. En effet les différentes fractions paraissent pour la majorité des auteurs évoluer de façon parallèle, le calcium d'une classe passant dans l'autre afin qu'un certain rapport soit conservé. Donc le dosage du calcium total paraît dans la pratique courante suffisant pour le diagnostic d'hypoparathyroïdie et même le dosage du calcium ionisé n'apporte pas de renseignements supplémentaires dans les formes frustes. Sur le total des observations décrites d'hypoparathyroïdie idiopathique la calcémie est inférieure à 80 mg/l et dans moins de la moitié des cas inférieure à 52 mg/l.

L'hyperphosphorémie est le second grand stigmate biologique de l'hypoparathyroïdie. Mais les chiffres de phosphorémie sont variables selon l'âge et François (82) donne les résultats suivants :

- de 0 à 1 mois : 55 à 60 mg/l
- de 1 mois à 1 an : 55 mg/l
- de 1 an à 10 ans : 50 mg/l
- de 10 ans à 15 ans : 47 mg/l

- de 15 ans à 18 ans : 40 mg/l

- à l'âge adulte : 35 mg/l

Enfin il existe également une variation en fonction du rythme nyctéméral certes de faible importance. Le maximum de la phosphorémie se situe la nuit et le minimum pendant la journée (51,6 mg/l au maximum nocturne et 44,7 au minimum diurne) (40). Donc chez le nourrisson ou le nouveau-né pour parler d'hyperphosphorémie on exigera un taux au moins égal à 70 mg/l pour avoir une signification pathologique ; alors que chez l'adulte une élévation au-dessus de 50 mg/l sera déjà significative.

D'autres métabolites qui sont sous la dépendance de la parathormone peuvent être dosés dans le sang mais ces dosages ne sont pas de routine et ils n'apportent pas de renseignements supplémentaires. On observe en effet une hypocitratémié qui normalement est élevée à 20 mg/l (72).

Le dosage du magnésium a souvent été réalisé dans les hypoparathyroïdies car on s'est basé sur des données physiologiques qui disent que l'os contient plus de la moitié du magnésium de l'organisme donc la parathormone doit avoir un rôle sur le métabolisme de cet ion. Chez le rat on observe une augmentation de la réabsorption tubulaire sous l'action de la parathormone ; pour certains auteurs la magnésémie est diminuée dans les hypoparathyroïdies chez l'homme (109), mais pour la plupart le taux de la magnésémie reste inchangé dans l'hypoparathyroïdie ou bien sa variation si elle existe n'est pas significative. De toute façon cette diminution n'apparaît évidente que dans les hypoparathyroïdies aiguës post-opératoires. Chez le rat il a été démontré que la parathormone diminue l'excrétion du calcium bien entendu, mais surtout du magnésium au niveau des reins. Cet effet a été retrouvé chez l'homme hypoparathyroïdien qui recevait une injection de parathormone. La variation des chiffres n'est pas aussi significative chez des sujets normaux (22). Mais le taux normal de la magnésémie suggère pour ces auteurs un rôle moins important de la parathyroïde sur le métabolisme du magnésium que sur celui du calcium. La perfusion de magnésium réalisée par Johnes suggère que l'hypomagnésémie retrouvée par ces auteurs est d'origine intestinale par une diminution de l'absorption en l'absence de parathormone.

Donc la parathormone ne réglerait pas la magnésémie mais serait un facteur dans la conservation du magnésium chez l'homme.

Les examens biologiques qui suivent sont aussi indispensables au diagnostic ; ce sont les examens urinaires, notamment le dosage de la calciurie et de la phosphaturie. Dans l'hypoparathyroïdie on observe une hypocalciurie. Normalement elle est de 2 à 4 mg/kg/24h.. Chez le nourrisson l'excrétion du calcium par 24 heures est de 1 à 4 mg/kg. Cette élimination est plus élevée au cours des premiers mois qu'à la fin de la première année et elle est plus élevée chez l'enfant au sein que chez l'enfant nourri au lait industriel. On observe aussi un cycle nyctéméral pour la calciurie ; aussi est-il nécessaire de faire le dosage sur plusieurs jours (trois). Cette diminution de la calciurie ne se rencontre que dans l'hypoparathyroïdie, dans les ostéo-pathies de carence, dans les glomérulonéphrites aiguës et les insuffisances rénales à un stade avancé. Les résultats se chiffrent aussi en $\text{mg/m}^2/\text{j}$. Le chiffre alors normal chez l'enfant est de 80 $\text{mg/m}^2/\text{j}$. La calciurie n'est pas sous la dépendance de la calcémie, mais sous la dépendance directe de la parathormone. Donc malgré l'hypocalcémie il est possible d'observer une excrétion normale voire un peu plus élevée du calcium. Celui-ci subit en grande partie une réabsorption au niveau des tubules rénaux pour sa partie diffusible qui seule traverse le glomérule. C'est cette réabsorption qui est sous la dépendance de la parathormone. Des mesures de la clearance du calcium ont été proposées par différents auteurs mais elles nécessitent une mesure du calcium ultrafiltrable et on connaît les erreurs de dosage qui entourent cette estimation. Kleeman trouve une clearance normale ou élevée chez l'hypoparathyroïdien ; ainsi elle s'élève brutalement après parathyroïdectomie chirurgicale accidentelle. Donc cette méthode des clearances n'est pas utilisable.

L'étude de la phosphaturie présente un grand intérêt car c'est sur elle que repose toute l'étude dynamique des parathyroïdes. Logiquement en se rapportant à la physiologie de la parathormone on observe une hypophosphaturie dans l'hypoparathyroïdie. L'excrétion normale de 24 h est de 10 à 15 mg/kg/j. chez l'enfant. Mais il existe de nombreuses causes d'erreurs : variations de régime d'un individu à l'autre, variation d'un jour

à l'autre ce qui oblige à réaliser trois dosages de 24 heures successifs ; mais surtout on observe une variation nyctémérale (136) importante qu'il faut bien connaître pour interpréter les résultats. La phosphaturie de faible au réveil s'élève progressivement et passe par un maximum dans l'après midi. Ces résultats ont été enregistrés par une méthode d'auto-analyse en permanence au technicon(40). On peut donc retenir de ces considérations que tout dosage pratiqué sur des échantillons ou des fractions d'urine est sans aucune valeur. Il est donc fondamental de recueillir les urines sur toute la journée et la nuit pendant 3 jours.

Souvent on préfère examiner les résultats sous forme de clearance phosphatée. Il faut alors savoir qu'on multiplie les causes d'erreurs. Il faudrait étaler l'examen sur 24 heures mais en pratique on recueille les urines de 4 heures, alors que le malade est sous un régime normal ou hypophosphoré.

$$\text{clearance phosphatée} = \frac{\text{phosphaturie en mg}}{\text{phosphates sanguins en mg/l} \times \text{temps en mn}}$$

Les résultats sont très souvent rapportés à $1,73 \text{ m}^2$. Pour François le chiffre moyen est de 11,5 chez le sujet normal mais les écarts vont de 2 à 27,9 ml/mm. Chez l'hypoparathyroïdien il trouve un résultat nettement inférieur : 3,1 ml/mm. On peut donc conclure qu'un chiffre élevé permet d'éliminer une hypoparathyroïdie mais une clearance basse ne permet pas de trancher entre le sujet normal et l'hypoparathyroïdien. Certains associent la clearance à la créatinine afin d'amener un facteur de correction ; en fait cela est source de nouvelles erreurs.

Un autre dosage peut aussi être effectué c'est celui de la réabsorption tubulaire du phosphore. En effet la filtration glomérulaire qui est connue grâce à la clearance de la créatinine permet de calculer la réabsorption des phosphates au niveau du tubule rénal.

$$\text{réabsorption du tubule} = 100 \times \left\{ 1 - \frac{\text{phosphates urinaires} \times \text{créatinine sang}}{\text{créatinine urine} \times \text{phosphate sang}} \right\}$$

Les chiffres normaux varient selon les auteurs de 84 % à 94 %. Dans l'hypoparathyroïdie on observe une augmentation de la réabsorption tubulaire

du phosphore qui dépasse 95 % dans les observations qui font état de cet examen.

Le dosage des phosphatases alcalines ne donnent qu'un reflet très lointain de l'activité parathyroïdienne. Elles sont le plus souvent normales dans l'hypoparathyroïdie et n'entrent en jeu que dans le diagnostic différentiel.

Tous les examens précédents sont des examens de routine pour la plupart qui étudient la conséquence de l'hypoparathyroïdie sur le métabolisme phospho-calcique qui se résume à une hypocalcémie, une hypocalciurie, une hyperphosphorémie et une hypophosphaturie.

Mais beaucoup plus intéressantes sont les épreuves dynamiques qui permettent de mettre en évidence les désordres physiologiques et de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique de la maladie et surtout de faire le diagnostic différentiel entre les hypoparathyroïdies idiopathiques et les pseudo-hypoparathyroïdies. Ces épreuves peuvent être des épreuves de stimulation ou de freination. La stimulation démontre l'inertie et l'absence de réponse de la parathyroïde alors que la freination, par substitution de la glande par l'injection de parathormone, tentera de mettre en évidence une réponse exagérée des récepteurs en cas d'hypoparathyroïdie vraie ou une absence de réponse en cas de pseudo-hypoparathyroïdie, ce qui innocent la sécrétion des parathyroïdes. Tous ces examens devront pour être valables respecter des protocoles définis assez strictes.

L'épreuve de stimulation des parathyroïdes la plus facile à réaliser est la perfusion de phosphates par voie intra-veineuse (IO). Cela permet d'étudier la capacité de réabsorption maximale des phosphates filtrés par le tubule rénal et permet aussi d'étudier la réaction parathyroïdienne à une charge de phosphore. Il existe un taux maximum de réabsorption des phosphates ; en effet l'injection par voie veineuse de phosphates donne une augmentation de la réabsorption qui passe par un maximum, à partir de ce moment la quantité réabsorbée reste constante. La première partie de la courbe est parallèle à la filtration glomérulaire et ensuite devient une courbe en plateau. Cette mesure nécessite une appréciation exacte de la filtration glomérulaire pour laquelle des auteurs se servent de la clearance

à la créatinine. D'autres emploient l'inuline . Le résultat normal donne un taux de réabsorption maximum des phosphates de 2 à 5 mg/mm/l,73 m² chez l'adulte. Chez l'enfant on a pu relever des chiffres de 4,8 à 7 mg/mm. Dans l'hypoparathyroïdie ce taux est élevé car le tubule rénal n'est plus soumis à l'action de la parathormone qui freine la réabsorption du phosphore au niveau du tubule rénal. Les variations physiologiques du taux de réabsorption sont très importantes et il est difficile d'établir une valeur moyenne ; il est très inconstant chez un même sujet et d'un individu à un autre ; notamment une charge en acide aminé ou en glucose déprime ce taux de réabsorption du phosphore ; ce taux est maximum pour des régimes riches en calcium et pauvre en phosphore ; la cortisone diminue aussi ce taux. Aussi de nombreux auteurs remarquent une faible différence entre les sujets normaux et les hypoparathyroïdiens. Il s'agit donc d'un mauvais test. En intensifiant la perfusion de phosphates on provoque une stimulation des parathyroïdes qui se traduit par une diminution du taux de réabsorption maximale du phosphore ; l'absence de cette diminution traduirait l'hypoparathyroïdie. Les résultats incontestables ne se rencontrent que dans les hypoparathyroïdies manifestes.

La seconde épreuve de stimulation est réalisée par l'hypocalcémie provoquée par l'E.D.T.A. (118, 222). Cette épreuve est destinée à extérioriser chez des sujets normocalcémiques un déficit dans la sécrétion de parathormone. Ce test se réalise en injectant par voie intra-veineuse pendant deux heures une solution de glucosé contenant du tétra-acétate-sodique-d'éthyle-diamine ou complexon ; on dose la calcémie avant et après l'injection. Il y a chélation du calcium par l'E.D.T.A. Normalement la calcémie diminue nettement mais de façon transitoire et par la réaction parathyroïdienne remonte rapidement (pour Klotz à 97 % du chiffre du départ à la troisième heure). Dans les cas d'hypoparathyroïdies la diminution serait plus profonde et la remontée plus lente. D'autres auteurs utilisent le phytate de sodium pour provoquer une hypocalcémie (199). Le phytate de sodium empêche l'absorption intestinale du calcium en liant celui-ci en un complexe insoluble. On observe une diminution de la calcémie alors que chez le sujet normal elle reste inchangée.

Cette épreuve se rapproche de la dernière épreuve de stimulation de parathyroïdes qui est la restriction calcique par un régime pauvre en

calcium. Smith (200) donne un régime de 150 mg de calcium pendant une semaine. On observe les mêmes résultats que précédemment

Le deuxième groupe d'épreuve est celui des épreuves de freination ; cette dernière peut être obtenue de différentes manières qui font autant d'épreuves différentes.

L'une des plus faciles à réaliser est l'hypercalcémie provoquée par une perfusion calcique (15 à 20 mg/kg dans un litre de sérum salé en 4 heures) (222). On recueille les urines à des temps fixes. Normalement on observe une augmentation de la calcémie à 120 ou 140 mg/l avec une élévation modérée de la phosphorémie plus tardive. La calcinurie s'élève rapidement et la phosphaturie s'abaisse dans des proportions variables. Chez les hypoparathyroïdiens la perfusion calcique provoque une augmentation importante de la phosphaturie (mais quelques réactions normales ont pu être observées par des auteurs).

Une seconde méthode de réaliser une freination de la parathyroïde est de donner au malade un régime hypophosphoré qui sensibilise les anomalies sanguines et urinaires de l'hypoparathyroïdie. Chez le sujet normal on observe une diminution légère après un régime hypophosphoré de huit jours de la phosphatémie et de la phosphaturie sans modification de la calcémie.

Mais l'examen le plus important est le test à la parathormone qui a pour but de démontrer l'origine parathyroïdienne du syndrome (23, 182) par opposition à l'origine basse, c'est-à-dire au niveau de l'organe récepteur : soit au niveau du rein soit au niveau de l'os ; dans le cadre de ces hypothèses de maladie de récepteurs on parle alors de pseudo-hypoparathyroïdie et seul le test à la parathormone permet de faire la différence entre cette dernière maladie et l'hypoparathyroïdie idiopathique primitive, les signes cliniques étant trop sujet à caution. Mais ce test a été très discuté ; en fait il paraît être fidèle mais il doit être réalisé dans des conditions d'étude très strictes que nous reverrons après en avoir étudié les principes.

Normalement après avoir injecté une certaine quantité de parathormone on doit observer des modifications qui se traduisent par une augmentation de la phosphaturie.

Cette action de la parathormone est la plus communément utilisée car elle agit principalement sur le tubule rénal en freinant la réabsorption des phosphates filtrés par le glomérule. Dans l'hypoparathyroïdie idiopathique on observe aussi une augmentation mais qui est supérieure à celle du sujet normal ; mais par contre dans la pseudo-hypoparathyroïdie où le trouble initial est un manque de réceptivité tissulaire on ne peut pas mettre en évidence d'augmentation significative de la phosphaturie après injection de parathormone. Cet examen par son principe même d'épreuve dynamique revêt une double importance : elle affirme une hypoparathyroïdie devant une hypocalcémie et une hyperphosphorémie avec une diminution de la phosphaturie et permet d'individualiser deux syndromes différents au point de vue mécanisme physiopathologique mais dont les différences cliniques qui si elles existent, sont loin d'être constantes. Ce sont Howard et Ellsworth qui les premiers en 1934 décrivirent ce test (70).

Quatre facteurs semblent importants dans la réalisation de ce test et la discussion de la valeur de l'épreuve se fera le plus souvent en fonction du respect ou non des critères de ces facteurs. En effet la nature même de l'hormone est importante à connaître car il s'agit d'extraits parathyroïdiens purifiés dont le titre peut varier d'un lot à l'autre et d'une marque à l'autre ; aussi lors de l'épreuve il faudra utiliser le même lot de parathormone pour le malade et le témoin indispensable pour doser l'activité phosphaturique de la parathormone qui n'est étalonnée que par son pouvoir hypercalcifiant et non hyperphosphaturique.

Le second facteur qui entre en ligne de compte est la voie d'introduction de l'hormone ; tout le monde paraît d'accord pour l'injection intra-musculaire, évitant ainsi l'action glomérulaire des extraits par voie intra-veineuse.

Le troisième facteur qui joue dans l'interprétation des résultats est l'extrême variabilité de la phosphaturie au cours de la journée ; aussi une exploration prolongée sur toute la journée s'avère indispensable et même il est indispensable de réaliser une épreuve sur une durée de plusieurs jours (182). La teneur en phosphore du régime ainsi que celle du calcium joue un rôle dans l'élimination des phosphates urinaires et dans l'étude des différents paramètres qu'on est amené à étudier au cours de l'épreuve. Il est donc nécessaire de donner durant le temps du test un régime constant en phosphore et en calcium (68).

Enfin un quatrième paramètre semble jouer un rôle important dans l'interprétation des résultats et il vient d'être décrit récemment (I95bis). En effet de fortes doses de vitamine D2 modifieraient la réponse aux extraits parathyroïdiens. Un malade atteint de pseudo-hypoparathyroïdie ne répond pas à la parathormone mais après un traitement prolongé par la vitamine D2, on observe que le test devient positif avec une élévation très significative de l'élimination urinaire du phosphore. Donc il faudra s'efforcer surtout si on veut éliminer un pseudo-hypoparathyroïdisme de réaliser le test d'Ellsworth et Howard dans une période où le malade ne reçoit pas de vitamine D (il faut noter que l'apport calcique ne modifie pas le test).

La technique la meilleure pour effectuer ce test paraît donc la suivante : après arrêt de la vitamine D (on ne sait pas encore combien de temps avant) et après un régime de cinq jours contenant une quantité fixe de phosphore, autant que possible hypophosphaté, on pratique un premier recueil des urines et du sang pendant au moins 24 heures et si possible pendant 48 heures. Puis pendant 3 jours de suite à heure fixe on injectera 500 unités Collip/m² de surface corporelle en une injection intramusculaire quotidienne. Les urines et le sérum seront recueillis encore pendant trois jours. On rappellera qu'il est indispensable de pratiquer le même examen sur un témoin.

En principe on dose uniquement la phosphaturie sur les différents échantillons qui est la constante biologique qui varie de façon la plus significative lors de l'injection de parathormone, mais il est aussi intéressant d'étudier les autres données biologiques. Chez le sujet normal la phosphaturie s'élève de 100 % ; chez le sujet hypoparathyroïdien vrai l'élévation est de 200 à 600 % et enfin chez le pseudo-hypoparathyroïdien on n'observe pas de variation dans l'élimination urinaire du phosphore.

En fait ce test a été vivement critiqué par de nombreux auteurs certains allant même jusqu'à le rejeter des moyens d'explorations de l'hypoparathyroïdie. Dent remarque le premier que des sujets normaux ont une épreuve variable (59) ; Schupbach et Courvoisier (I93) décrivent une maladie ressemblant en tout point à un pseudo-hypoparathyroïdisme mais dont le test à la parathormone donne la même réponse que dans l'hypoparathyroïdie vraie ; d'autres auteurs ont chez le même malade une réponse d'abord positive, puis une réponse négative.

Sur 69 cas étudiés par Royer (I83) de pseudo-hypoparathyroïdisme, l'étude a été faite dans 58 observations et on peut relever les résultats suivants : 47 fois il n'y a pas eu de réponse, 7 fois elle fut douteuse et 4 fois elle a été positive. Tous ces arguments avaient amené ainsi les auteurs à faire des réserves sur la fiabilité du test mais il faut insister sur le fait que dans de nombreuses observations ainsi décrites la technique de l'examen on bien n'est pas indiquée ou bien est criticable. D'autres pensent que seule la variation du calcium et du phosphore sanguin après parathormone constituerait un test valable.

En conclusion on peut dire que l'épreuve est positive si on observe une augmentation de la phosphaturie supérieure à 100 % du chiffre initial et l'on pourra classer le syndrome dans les hypoparathyroïdies vraies mais pour des chiffres inférieurs il faut tout d'abord rechercher une cause d'erreur de technique dans la réalisation du test.

Un autre examen qui n'est pas encore entré dans la pratique courante et qui n'apporte pas des renseignements bien importants est l'étude par traceurs radioactifs du pool calcique (I3, I49). On observe dans l'hypoparathyroïdie une diminution du fond commun, un ralentissement de la fixation calcique sur le squelette et une diminution de l'absorption intestinale.

Bien entendu l'examen qui résoudrait toutes les difficultés serait le dosage de l'hormone parathyroïdienne. Alors seulement on pourrait être sûr que la pseudo-hypoparathyroïdie est due à un non fonctionnement des récepteurs périphériques car le dosage de l'hormone montrerait des taux normaux ou même augmentés alors que dans l'hypoparathyroïdie vraie on observerait une diminution du taux de l'hormone. A l'heure actuelle des méthodes de dosage ont été proposées soient biologiques par l'effet hypercalcémiant sur le rat parathyroïdectomisé soit par des méthodes immunologiques par le pouvoir antigénique de la molécule polypeptidique de l'hormone. Mais les résultats rapportés sont très contradictoires et les seules valeurs qui puissent être appréciables sont celles observées au cours des hyperparathyroïdies et notamment au cours des adénomes parathyroïdiens.

Au total des épreuves permettront d'orienter le diagnostic vers l'hypoparathyroïdie, ce sont les dosages classiques de la calcémie de la phosphorémie, de la calciurie et de la phosphaturie. D'autres essaieront d'affiner le diagnostic en le différenciant de ce syndrome décrit en 1942 par Albright et portant le nom de pseudo-hypoparathyroïdisme et c'est le test d'Ellsworth et Howard ou test à la parathormone et l'on attachera toute sa valeur à ce test malgré les nombreuses difficultés d'interprétation possibles. Mais toutes ces difficultés seront résolues dans un temps futur mais certainement assez proche par le dosage de la parathormone.

CHAPITRE VI

Diagnostic différentiel de l'hypoparathyroïdie idiopathique primitive

Le diagnostic différentiel de l'hypoparathyroïdie primitive se situe à plusieurs niveaux : soit à celui du syndrome clinique, soit à celui des symptômes biologiques où l'on sera amené à discuter les diagnostics d'une hypocalcémie isolée et d'une hypocalcémie associée à une hyperphosphorémie. A l'heure actuelle c'est dans cette seconde partie que se cantonnera l'étude du diagnostic différentiel car il est absolument indispensable de pratiquer une calcémie devant les signes d'appel de la maladie.

Le principal syndrome est la crise tétanique qui amènera d'emblée à la calcémie ; un autre signe d'appel fréquent, la crise convulsive doit amener également à pratiquer une calcémie ; en effet les convulsions orientent vers d'autres diagnostics : hématome intra-cranien, méningite ... Certes dans l'hypoparathyroïdie on observe des signes de tétanie mais certains états pathologiques cérébraux ou méningés peuvent s'accompagner de signes de tétanie neurogène et d'autre part des hypoparathyroïdies idiopathiques authentiques peuvent ne présenter aucun signe de tétanie. Donc devant toute convulsion ou même devant des signes d'épilepsie chez l'adulte il faudra savoir demander systématiquement un dosage de la calcémie.

Devant l'existence d'une cataracte isolée il faudra aussi penser, à doser la calcémie. En effet on connaît des hypoparathyroïdies qui ne se sont révélées que par une cataracte. Ce pourront être aussi des lésions dermatologiques surtout à type de moniliase, qui feront pratiquer une calcémie.

C'est dans tous ces cas où l'on retrouve une calcémie basse que se posera le diagnostic d'une hypocalcémie et cela amènera à pratiquer des examens complémentaires supplémentaires. Nous étudierons tout d'abord le

cas d'une hypocalcémie sans hyperphosphorémie.

Le diagnostic par ordre de fréquence est la déficience en vitamine D ou rachitisme. Mais dans ce cas la calcémie est faiblement abaissée et le phosphore est franchement diminué. Cela est dû au fait que la vitamine D joue un rôle important dans les mécanismes de l'absorption du calcium au niveau de l'intestin. En son absence la calcémie tend à diminuer et on observe une hyperplasie parathyroïdienne compensatrice. La vitamine D favorise aussi au niveau des tubules rénaux la réabsorption des phosphates ; aussi en son absence ils ne sont plus normalement réabsorbés et on observe une hypophosphorémie.

La stéatorrhée est souvent cause d'hypocalcémie. Elle est due à un défaut d'absorption des graisses tel qu'il apparaît dans les syndromes caeliaques, la maladie fibro-kystique du pancréas ou mucoviscidose ou dans les autres causes de malabsorption amenant une perte importante de calcium par l'intestin sous forme de savons (atrésie du canal cholédoque). Il peut en résulter une hypocalcémie et un défaut de calcification du squelette. Par un autre mécanisme la stéatorrhée peut empêcher l'absorption des vitamines D qui sont lipo-solubles. Là le diagnostic est en principe aisé car on est orienté par la symptomatologie de la malabsorption mais on sait qu'une diarrhée très importante et prolongée peut produire des lésions anatomiques telles que la muqueuse intestinale, qu'un véritable syndrome de malabsorption peut s'installer et l'on connaît la possibilité de l'association de diarrhée et d'hypoparathyroïdie ; aussi il sera parfois très difficile de savoir si l'hypocalcémie est due à une diarrhée simple ou à une hypoparathyroïdie associée.

Le rachitisme dit vitamino-résistant est secondaire à un défaut de la réponse biochimique normale à la vitamine D. Il s'agit d'une tare dominante liée au chromosome X qui s'accompagne de déformations osseuses et de signes de rachitisme osseux avec retard de croissance. La maladie n'est souvent dépistée qu'à partir de l'âge de un ou deux ans ; le phosphore est abaissé dans le sang en permanence mais par contre le calcium est parfois proche de la normale et les phosphatases alcalines sont relativement élevées.

Mais il existe des formes de rachitisme vitamino-résistant qui sont hypocalcémiantes (décrites par Prader) et qui sont caractérisées par un début précoce dans les premiers mois se traduisant par un syndrome tétanique, qui peut être la cause du défaut de l'émail des dents se traduisant surtout par une hypoplasie de l'émail. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante.

Un groupe de maladies qu'on peut ranger sous le terme général de désordres tubulaires rénaux donne aussi des hypocalcémies. Des défauts congénitaux du tubule rénal, plus ou moins spécifiques au niveau de la réabsorption donnent une glycosurie rénale ou un diabète insipide néphrogénique ou un diabète vitamino-résistant. Un certain nombre de désordres tubulaires sont responsables de troubles du métabolisme phosphocalciques qui se traduisent par un rachitisme le plus souvent : ce sont l'acidose tubulaire rénale avec rachitisme et néphrocalcinose. Le trouble initial est l'impossibilité d'excréter une urine acide ; ce fait étant dû à un défaut des échanges entre les ions hydrogènes et les ions basiques. Les urines de ces malades sont toujours neutres ou alcalines et il en résulte une perte importante de bicarbonates se traduisant par une acidose avec une diminution des bicarbonates sanguins et une hyperchlorémie. On observe aussi une diminution de la réabsorption des phosphates au niveau du tubule rénal ce qui se traduit par une hypophosphorémie et un rachitisme avec retard de croissance. La néphrocalcinose qui s'y associe siège le plus souvent dans la médullaire du rein et est visible radiologiquement ; le facteur possible de précipitation du calcium est l'absence complète de citrate dans les urines de ces malades.

Fanconi a décrit en 1931 un type de rachitisme tubulaire associant une glycosurie, une amino-acidurie, une hyperphosphaturie et une perte de bases ou ions bicarbonates. En fait le malade décrit présentait une cystinose due à un dépôt de cet acide aminé dans le tissu réticulo-endothélial, la cornée, les tubules rénaux et d'autres tissus par un défaut du métabolisme de la cystine.

Les malades rapportés par Debré et Toni sont différents de celui de Fanconi par le fait que ceux-ci ont un défaut de réabsorption qui associe une glycosurie et une phosphaturie et l'acido-amino-acidurie n'est pas limitée à la cystine mais inclut la perte d'autres acides aminés.

Il existe une cause beaucoup plus rare qui est le syndrome d'hypersecrétion de la thyrocalcitonine. Il s'observe dans les cancers thyroïdiens à stroma amyloïde. On peut mettre parfois le syndrome biologique en évidence : une hypocalcémie associée à une hypophosphatémie (150).

Exceptionnellement il a été relevé une hypocalcémie dans les syndromes de Cushing.

Enfin la calcémie peut être abaissée dans les syndromes de dénutrition avec hypoprotéïnémie. Cette dernière peut être due à la néphrose, aux syndromes de malabsorption intestinale (96) ou à des malnutritions sévères dans lesquelles la calcémie est abaissée car la fraction liée aux protéines est très diminuée. Mais la fraction ionisée du plasma est souvent normale et de ce fait le syndrome de tétanie et les signes de rachitisme n'apparaissent pas ou seulement avec une déficience associée de la vitamine D.

Mais à l'heure actuelle devant une hypocalcémie on sera amené à demander systématiquement une phosphorémie, ce qui amènera à éliminer presque tous les diagnostics précités et le problème sera circonscrit à la discussion d'une hypocalcémie associée à une hyperphosphatémie. Il faudra éliminer avec plus ou moins de facilité plusieurs diagnostics en se servant de différents autres examens complémentaires avant de parler définitivement d'hypoparathyroïdie primitive et idiopathique et parfois le diagnostic définitif restera hésitant surtout avec la pseudo-hypoparathyroïdie.

L'insuffisance rénale glomérulaire chronique avec rétention phosphatée associe une hypocalcémie et une hyperphosphorémie. Elle se voit chez l'enfant porteur de reins polykystiques ayant un défaut de l'appareil urinaire congénital ou ayant une néphrite chronique. La rétention de l'urée s'accompagne souvent d'une rétention parallèle des phosphates. Secondairement on remarque une diminution de la calcémie qui entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire avec hyperplasie des quatre parathyroïdes. Au cours de l'insuffisance rénale chronique il peut exister un trouble du métabolisme de la vitamine D dont l'absorption et la demi-vie sont diminuées et la dégradation augmentée. La synthèse de la protéine de transport du calcium

au niveau de l'intestin est diminuée ce qui exagère la diminution de l'absorption intestinale du calcium. Albright définit cette maladie comme une "ostéite fibreuse généralisée rénale" ; en effet, à la radiographie on observe une déminéralisation généralisée ou des images de cavités et des déformations ; des calcifications peuvent apparaître dans le tissu mou péri-articulaire ou dans les artères ; chez les adolescents on peut remarquer la présence d'irrégularités et la raréfaction de l'extrémité des os longs. Le désordre est dû à l'association d'une ostéite fibreuse et d'un rachitisme. Donc avant de parler d'hypoparathyroïdie il faut éliminer l'insuffisance rénale et en rechercher ses causes possibles.

La tétanie du nouveau-né (I4) est un diagnostic qui se pose devant une hypocalcémie associée à une hyperphosphorémie à cet âge et bien souvent, sinon toujours, c'est l'évolution dans le temps qui donnera la clef du diagnostic car elle est rapidement régressive. Il ne s'agit que très rarement d'un rachitisme vitamino-privé par déficience en vitamine D due à un rachitisme maternel ou à une grossesse gémellaire. Du reste, dans ces cas le phosphore sanguin reste abaissé. Mais dans la plupart des tétanies du nouveau-né le phosphore du sang est considérablement augmenté et quand le calcium s'abaisse à un taux inférieur à 70 mg/l les symptômes de tétanie apparaissent. Ce syndrome apparaît essentiellement et uniquement chez des enfants nourris par des laits industriels et ce d'autant que ce lait sera riche en phosphore (ce fait est un argument supplémentaire pour démontrer que l'allaitement artificiel n'est pas adapté au nourrisson et qu'il faudra toujours favoriser l'allaitement maternel). Cet état a reçu plusieurs explications : ou bien il s'agit d'une immaturité rénale et pendant la période néo-natale l'enfant est incapable d'excréter de fortes charges de phosphates et cela a été démontré ou bien il s'agit d'une immaturité parathyroïdienne. De toute façon le début est précoce apparaissant dans les premiers jours de la vie et rarement après le premier mois. Il s'y associe fréquemment une périostose engainante (10 fois sur 11 observations). Sous traitement par de fortes doses de vitamine bien que pour de nombreux auteurs elle ne soit pas utile, par des doses de calcium et par un régime pauvre en phosphore on observe une régression de tous les signes au cours de la première année avec une guérison stable et définitive à l'arrêt du traitement.

Pour affirmer l'existence d'une hypoparathyroïdie transitoire il faudrait pouvoir doser la parathormone. Dans de très rares cas d'autopsie on a pu retrouver une parathyroïde ectopique. Une autre étiologie beaucoup plus rare de la tétanie du nouveau-né est l'existence chez la mère d'un adénome parathyroïdien non diagnostiqué (II) ; l'hypercalcémie qui en résulte durant la grossesse conduit à un passage accru de calcium à travers le filtre représenté par le placenta et il en résulte une mise au repos des parathyroïdes foetales aussi il est indispensable d'étudier les parathyroïdes de toutes les mères qui ont mis au monde un enfant ayant présenté une tétanie néo-natale. Il faut encore ranger dans cette catégorie d'hypocalcémie du nouveau-né le syndrome hypocalcémie-hypoglycémie du nouveau-né de mère diabétique.

Après avoir éliminer toutes ces causes d'hypocalcémie associée à une hyperphosphorémie il est nécessaire d'envisager le diagnostic d'hypoparathyroïdie. C'est alors que commencent les véritables difficultés non pas pour savoir s'il s'agit d'une hypoparathyroïdie secondaire, mais pour différencier cette hypoparathyroïdie primitive de ce que Albright a décrit sous le nom de pseudo-hypoparathyroïdie. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1942 par Albright (4) mais déjà Martin et Bourdillon avaient attiré l'attention sur un cas semblable à Genève en 1940. Albright décrit sous ce nom une maladie due à une non réponse des sites récepteurs à la parathormone et il pensait alors surtout à un défaut du récepteur rénal mais on peut imaginer aussi une anomalie au niveau du récepteur osseux. Récemment Chase et Aurbach ont apporté la preuve de cette hypothèse : en effet le syndrome est caractérisé par un défaut ou une absence de la sensibilité de l'adényl-cyclase à la parathormone, soit au niveau du rein, soit au niveau de l'os (44). Les communications à partir de l'observation se sont multipliées (20) bien que la maladie reste rare. Ce syndrome associe des signes d'hypoparathyroïdie chronique avec les crises convulsives et tétaniques, la présence de signes de Trousseau et de Chvostek, une altération de la peau et des phanères et des signes de cataracte et de calcification des noyaux gris centraux ; biologiquement on observe une hypocalcémie avec hyperphosphatémie, une hypocalciurie avec hypophosphaturie, une densification du squelette ou parfois au contraire, une hyperclarté de celui-ci

et enfin une débilité mentale qui si elle est loin d'être constante, est néanmoins indiscutable. Il s'associe à ces signes d'hypoparathyroïdie chronique, des dystrophies multiples mais elles sont rarement au complet ; ce peut être un visage arrondi lunaire, une obésité, des anomalies ostéo-chondrodysplasiques ; brady-métacarpie surtout du 4^e métacarpe, des calcifications des tissus mous. Il s'y associe essentiellement une non réponse au test à la parathormone et c'est cela qui différencie principalement cette maladie aussi appelée dystrophie d'Albright, de l'hypoparathyroïdie vraie. Enfin, il faut souligner son caractère volontiers familial. Donc la différence entre les deux affections paraît claire mais en fait le diagnostic entre les deux affections est beaucoup moins simple qu'il n'apparaît au premier abord. En effet nombreux sont les cas où la dystrophie est absente ou incomplète. Mais surtout le test à la parathormone sur lequel repose tout le diagnostic ~~clinique~~ la physiologie de la maladie, est discutable comme nous l'avons déjà vu au chapitre des explorations fonctionnelles de la parathyroïde. Royer sur 69 observations de pseudo-hypoparathyroïdisme relève 58 observations où le test à la parathormone a été pratiqué ; mais très fréquemment l'étude du témoin est absente ; 40 fois on observe une réponse nulle, 4 fois une réponse diminuée ou douteuse et 4 fois une réponse d'abord nulle puis positive (35, 71, 114, 233). Aussi la fiabilité du test se pose à de nombreux auteurs mais nous pensons qu'il s'agit d'une bonne épreuve et qu'on doit se baser sur elle pour faire le diagnostic différentiel entre les deux affections ; mais il faut garder un esprit critique vis à vis de la technique de sa réalisation et ne pas hésiter à le répéter plusieurs fois si des doutes persistent et enfin, il faut savoir interpréter ce test en fonction des données cliniques. Mais une hypothèse expliquerait la non-réponse obligatoire de la phosphaturie dans le pseudo-hypoparathyroïdisme, car tout le test dépend de la clearance rénale du phosphore. Or Robinson en 1966 a démontré que la thyrocalcitonine possédait une action sur la clearance rénale (177). Aliapoulos (7) retire la thyroïde d'un sujet atteint de pseudo-hypoparathyroïdie, la calcitonine étant à un taux 100 fois supérieur à celui observé normalement, Mais les auteurs ne tirent de cette observation aucune conclusion.

Un autre syndrome a été décrit récemment sous le nom de hypohyperparathyroïdie (219). En 1963 Costello et Dent (49) et en 1968 Allen (8)

rapportent une description d'hypoparathyroïdie avec hypocalcémie et hyperphosphorémie mais radiologiquement on observe un syndrome hyperparathyroïdien ; une densification de l'ensemble du squelette, des métaphyses irrégulières, des érosions corticales et des zones de radio-transparence. Des cas semblables ont été décrits par Fanconi (77). Dent et Costello pensent qu'il s'agit d'un développement simultané d'un hypo et d'un hyperparathyroïdisme ; les parathyroïdes secrétant deux hormones, l'une qui augmenterait la calcémie, et l'autre qui serait responsable de la fibrose osseuse et de l'augmentation des phosphatases. Ils suggèrent que chez leur malade une hormone est déficiente alors que l'autre est augmentée. En fait pour d'autres il semble exister une anti-hormone dont la nature est à préciser (peut-être immunologique ?) mais qui est incomplète soit dans le sang, soit au niveau des organes récepteurs ; ce qui rend insensible un effet de l'hormone mais pas l'autre. Enfin l'hypothèse d'une hypersecrétion de la parathormone associée à une non réponse du récepteur rénal à l'hormone paraît être la plus valable à l'heure actuelle.

Une autre maladie paraît devoir être éliminée du cadre des hypoparathyroïdies idiopathiques chroniques, c'est le syndrome de Di'George qui est une absence congénitale de parathyroïdes associée à une absence de thymus et qui est due à une anomalie de développement embryonnaire de la 3° et la 4° poche branchiale (100, 61). Dans ce syndrome on observe en plus des signes classiques de l'hypoparathyroïdie des anomalies de l'immunité cellulaire car le thymus est le siège de l'immunité cellulaire. L'étude des immunoglobulines dans une observation a montré que quantitativement elles étaient normales ce qui n'est pas surprenant étant donné leur origine humorale. Devant toute hypoparathyroïdie surtout néo-natale il sera indispensable d'effectuer une étude de l'immunité cellulaire.

Bien entendu, avant d'affirmer que l'hypoparathyroïdie est primitive il est indispensable de s'assurer qu'aucune cause ne peut être retrouvée (57). Le plus souvent l'hypoparathyroïdie est secondaire à une intervention chirurgicale, soit après la chirurgie thyroïdienne qui enlève en bloc la thyroïde et les parathyroïdes ou qui ne respecte pas les artères qui irriguent les parathyroïdes et on sait que la vascularisation est de

type terminal. Mais l'hypoparathyroïdie peut être secondaire à la chirurgie parathyroïdienne elle-même à la suite de l'ablation d'un adénome parathyroïdien. Mais dans tous ces cas le diagnostic ne sera pas difficile à effectuer car il existera une cicatrice au niveau du cou. L'hypoparathyroïdie peut aussi être secondaire à une irradiation (212) notamment de la région thyroïdienne pour un cancer de la thyroïde par exemple. Enfin, dans ce cadre des hypoparathyroïdies secondaires on peut ranger une catégorie d'hypoparathyroïdies qui bien qu'elles apparaissent primitives, sont secondaires car on en connaît la cause par l'autopsie ; ce sont les hémorragies parathyroïdiennes du nouveau-né (215).

Nous venons de passer en revue toutes les causes possibles d'hypocalcémie car c'est à ce niveau plutôt qu'à celui des signes cliniques que se situe le diagnostic différentiel. En effet devant les signes cliniques il est important non de discuter l'étiologie exacte d'une tétanie ou d'une crise convulsive mais ce doivent être des signes d'appel qui font penser à une anomalie du métabolisme du calcium en général et amènent à pratiquer une calcémie et devant l'anomalie de celle-ci une phosphorémie. Alors seulement en présence de ces deux éléments on pourra discuter et avancer des diagnostics qui seront plus ou moins facilement confirmés par d'autres examens complémentaires.

CHAPITRE VII

Essai de recherche d'une étiologie et d'une pathogénie de la maladie

L'hypoparathyroïdie chronique idiopathique comme son nom l'indique est une maladie dont l'étiologie reste mystérieuse bien que de nombreuses hypothèses aient été formulées sans qu'aucune démonstration n'ait encore été apportée qui puisse affirmer la réalité de celles-ci. Mais on s'oriente de plus en plus vers une origine auto-immune de la maladie.

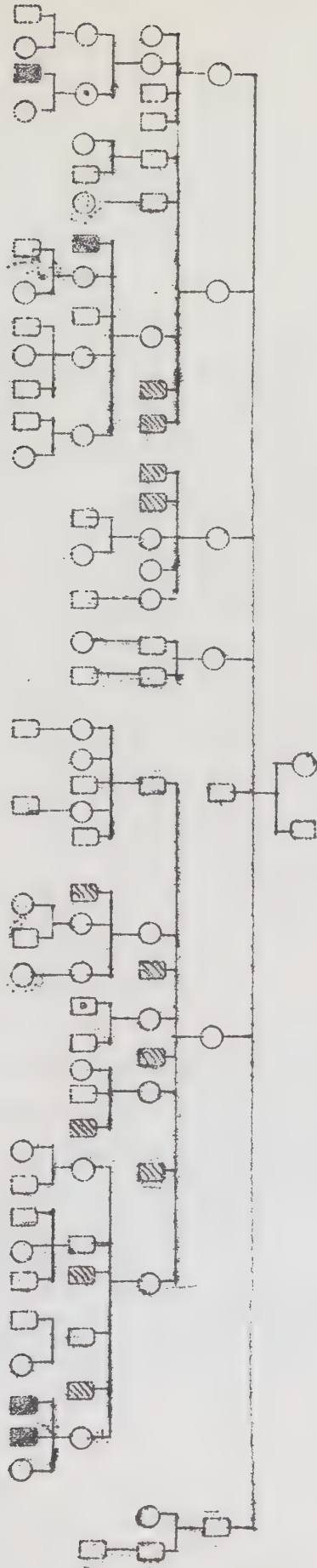
On peut approcher cette étude par l'exposé de faits certains qui sont représentés par des études anatomiques des parathyroïdes effectuées chez des hypoparathyroïdiens, mais le nombre d'autopsies de ces malades reste très faible et les conclusions ne pourront pas être certaines. On relève sur 104 observations seulement 11 nécropsies ; dans 8 cas les parathyroïdes ne sont pas retrouvables aussi bien macroscopiquement que microscopiquement. Perlemutter ne retrouve que huit noyaux isolés fibreux. Drake (64) identifie les glandes parathyroïdiennes mais les cellules parenchymateuses sont remplacées par des cellules à noyau clair et par des cellules graisseuses. Koplin en 1960 démontre la réalité anatomique de l'aplasie parathyroïdienne (121).

Certains auteurs ont avancé qu'il pourrait s'agir d'une infection à germe figuré par le candida albicans par exemple, en pensant que la moniliase était l'agent causal de la maladie (51, 97, 225) ; dans ces trois observations la moniliase est présente plusieurs années avant les autres manifestations de la maladie ; mais l'inverse a été également rapporté (204, 225) où l'hypoparathyroïdie semble favoriser la moniliase et les observations où la moniliase est secondaire sont plus nombreuses et enfin dans des

observations il n'existe pas de moniliase. On a été alors obligé de recourir à de nouvelles hypothèses. Certains ont pensé à la possibilité d'une infection virale (52, 225, 229) ; dans l'observation de Williams (229) il faut noter l'existence d'une stéatorrhée apparue peu de temps après le début de l'hypoparathyroïdie et à l'autopsie l'auteur retrouve des parathyroïdes mais histologiquement les cellules normales sont remplacées par des bandes de cellules vacuolaires épithéliales et au centre par des lymphocytes ; parfois on retrouve des structures qui ressemblent à des corpuscules de Hassal. Enfin il existe une hépatite subaigüe du foie avec atrophie des surrénales. Aussi sur ces constatations les auteurs concluent à une maladie virale ; l'agent qui est la cause de la stéatorrhée est aussi virulent contre les parathyroïdes et d'autres organes. Ils envisagent alors aussi la possibilité d'une allergie (par sensibilité au traitement) ; Leifer et Hollander rapportent un cas semblable (I28) où une hypoparathyroïdie est précédée par un asthme qui paraît d'origine allergique. Enfin la troisième hypothèse soulevée est celle d'une maladie auto-immune. Mais avant de quitter le domaine de la pathologie infectieuse il faut rappeler l'observation de Curtis (53) qui envisage l'hypoparathyroïdie comme étant secondaire à une maladie des inclusions cytomégaliqes. En effet les signes de la maladie des inclusions cytomégaliqes étaient présents dès la naissance et ce n'est que six jours plus tard que sont apparus les signes de l'hypoparathyroïdie.

Le second groupe d'hypothèses pour pouvoir éclaircir le mystère de l'étiologie de cette maladie repose sur l'existence de formes congénitales d'une part et de formes familiales (40, I25) d'autre part ; et c'est la théorie héréditaire de la maladie. L'hypoparathyroïdie a été décrite comme une maladie autosomique récessive familiale par de nombreux auteurs. Taitz (207) publie en 1966 20 cas d'hypoparathyroïdies apparaissant avec une proportion importante chez les garçons et dans certaines familles les frères sont eux aussi affectés de la même maladie. Il apparaît donc que celle-ci soit liée au sexe et récessive. L'observation de Peden en 1960 confirme cette hypothèse (I67). En effet d'après son arbre généalogique on remarque que les membres de la famille ayant présenté des convulsions mortelles dans l'enfance ou ceux ayant présenté une hypoparathyroïdie sont tous des garçons et que la maladie est transmise par les mères (voir arbre généalogique joint page 97 tiré de Peden).

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE ETUDIEE PAR PEDEN



- [Hatched square] Enfants décédés de convulsions (7 entre 2 et 8 semaines
 { 4 entre 5 et 6 mois
 [Open square with small circle] Enfants ayant présenté des convulsions
 [Hatched square with small circle] Sujets atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique chronique

Mais si la maladie pour certains auteurs apparaît récessive liée au sexe, pour d'autres elle est récessive autosomique ; en effet Spinner (202) démontre que la maladie d'Addison soit isolée, soit l'hypoparathyroïdie elle aussi isolée ou les deux associées rentrent dans ce groupe des maladies autosomiques récessives. Ce type de maladie peut être du à un gène mutant qui cause dans tous les cas un effet simple à expression variable. En effet ces gènes seraient responsables de la sécrétion d'anti-corps dont l'action sur différents organes peut donner soit une maladie d'Addison, soit une hypoparathyroïdie, soit une anémie de Biermer qui elle aussi peut se trouver associée à l'hypoparathyroïdie. La résultante de l'anomalie héréditaire serait l'existence d'une pathologie auto-immune dont nous reverrons la signification ultérieurement (330). Il faut remarquer à l'appui de la thèse héréditaire que dans deux cas d'hypoparathyroïdie les parents sont cousins germains ; dans une famille on observe une hypoparathyroïdie associée à une maladie d'Addison et dans l'autre cas, une hypoparathyroïdie isolée ; le fait de trouver deux cousins germains dans toutes les observations rapportées est significatif car cela est plus fréquent que dans la population normale où la moyenne est de 0,005. On pense aussi à la théorie autosomique car le gène survient avec une fréquence à peu près égale chez le garçon que chez la fille. Enfin on ne retrouve pas la distribution mendélienne de la maladie. Aussi existe-t-il peut-être deux formes toutes deux récessives : l'une liée au sexe et l'autre autosomique. Mais un point est certain il paraît exister un certain terrain héréditaire de la maladie. Mais toutes les hypoparathyroïdies ne sont pas familiales car la plupart sont isolées (on pourrait dire qu'il s'agit de mutation et cela ne signifie pas qu'elles ne soient pas familiales car l'échantillonnage n'est pas assez important) et on est amené à discuter une troisième thèse particulièrement étudiée en ce moment : c'est la pathologie auto-immune qui peut inclure aussi les formes héréditaires.

Déjà en 1965 Lupulescu (137) démontre expérimentalement le rôle des anticorps dans la pathogénie des lésions parathyroïdiennes chez le rat. Etant données les difficultés d'étude de la parathyroïde chez le rat on décide d'étudier cette hypothèse chez le chien où l'on peut observer parfois des anomalies semblables à celles rencontrées lors de la parathyroïdectomie expérimentale et qui réalise une hypoparathyroïdie aiguë.

L'isoimmunisation des chiens par du tissu parathyroïdien homologue n'est pas accompagnée de changements cliniques notables ; par contre, on observe une diminution de la calcémie et une augmentation de la phosphorémie chez les chiens iso-immunisés, variation qui est significative. Il faut noter que les chiens témoins qui ont reçu de l'adjuvant de Freund ne présentent pas de modifications.

Des explorations immunologiques ont été réalisées chez ces animaux (26, 120, 137, 138). Les tests de fixation du complément sur le sérum des chiens iso-immunisé par les parathyroïdes sont positifs avec l'antigène parathyroïdien homologue à un titre 1/8. Les tests de fixation du complément sont faiblement positifs (1/2) avec l'antigène thyroïdien de chien ou avec un antigène d'adénome parathyroïdien humain. Par contre les recherches d'anticorps chez les chiens ayant reçu seulement un adjuvant de Freund ou dans les cas d'hypoparathyroïdies aiguë post-chirurgicale ou encore chez les chiens normaux restent négatives. Enfin il faut noter que le sérum des chiens iso-immunisés par la parathyroïde ne précipite pas avec des extraits de parathormone ; alors que l'anti-sérum de lapin à la parathormone précipite l'antigène à la dilution de 1/320. Enfin le test intra-dermique fait avec un homogénéisat de parathyroïde est positif dans 8 cas sur 12. Comme dans les cas précédents les chiens qui avaient été immunisés avec autre chose que les parathyroïdes ou qui n'avaient pas été immunisés ne présentent pas de réponse au test intra-dermique. Enfin l'immuno-électrophorèse montre des résultats suivants : la parathormone humaine en présence de sérum de lapin anti-parathormone humaine donne une précipitation qui se marque par 5 lignes ; de même le sérum humain en présence de sérum de cheval précipite en 3 lignes qui sont les lignes 2, 3, 4, spécifiques du tissu ; un extrait thyroïdien humain en présence de sérum de lapin anti-parathormone précipite selon 3 lignes (les lignes 1, 2, 5). On peut donc déduire de ces différentes recherches qu'il existe un constituant antigénique commun à la parathyroïde et à la thyroïde qui est représenté par la 2^e ligne de l'immuno-électrophorèse.

Un deuxième fait expérimental est représenté par les études histologiques faites sur les parathyroïdes de chiens ayant subi une iso-immunisation par une parathyroïde de la même espèce. On observe une atrophie de la glande ; une désorganisation de la structure avec des lésions dégéné-

ratives de la structure cellulaire, cytolysse, caryolysis, et pychnose du noyau. On observe aussi fréquemment des zones de fibrose qui sont extensives. Enfin la lésion la plus intéressante est la présence d'une infiltration de cellules lymphatiques qui donne une lésion compatible avec le diagnostic de maladie auto-immune. Les auteurs remarquent aussi des changements dans les autres organes immunologiques : le thymus, la rate ou dans les autres tissus endocriniens (cortex surrénal) ou encore dans le parenchyme rénal. Au niveau du thymus il existe une hypertrophie et une hyperplasie du tissu lymphoïde ainsi que des corpuscules de Malpighi au niveau de la rate. En microscopie électronique on peut observer une atrophie du réticulum endoplasmique, une diminution de la taille des granules sécrétant ainsi qu'une diminution de leur nombre et enfin une vacuolisation des mitochondries.

Donc tous les faits exposés ci-dessus réalisent expérimentalement l'hypoparathyroïdie chronique et ils essaient d'en démontrer la physiopathologie en faisant jouer un rôle important sinon unique à l'immunité ; il est alors intéressant de relier ces données expérimentales à des données cliniques et surtout biologiques recueillies dans diverses observations d'hypoparathyroïdie chronique idiopathique. Un fait est d'emblée à souligner et ce sera le seul pratiquement jusqu'à maintenant : des anticorps anti-parathyroïdiens sont retrouvés dans le sang de 38 % des malades ayant une hypoparathyroïdie idiopathique, l'étude ayant portée sur un total de 78 malades (27). il est important de remarquer aussi qu'un pourcentage significatif de malades possédait également des anticorps anti-surréniens ou thyroïdiens ou anti-cellules gastriques pariétales même en l'absence de tout signe clinique. L'association de ces divers anticorps est tout à fait variable d'un malade à l'autre. Les auteurs retrouvent des anti-corps anti-parathyroïdiens dans les cas de 4 nouveaux-nés hypoparathyroïdiens. On est donc certain de la présence des anti-corps parathyroïdiens et elle se retrouve plus fréquemment que chez les sujets normaux mais doit-on leur attacher une importance ? En effet rien ne prouve que les anti-corps circulant jouent un rôle dans l'hypoparathyroïdie et leur présence ne serait que le reflet de la souffrance des parathyroïdes ; enfin si les anticorps représentent réellement une image de la maladie auto-immune, l'agent causal initial reste indéterminé : soit héréditaire, soit infectieux (viral)?

Maintenant que tous les faits connus sont exposés, il paraît utile de cerner de plus près ce qu'on appelle maladie auto-immune, que l'on peut définir comme une rupture de tolérance du système immunitaire de l'individu vis à vis de soi. Pour parler de maladie auto-immune il faudra s'efforcer de rechercher les critères de Witebsky énoncés en 1959. Il faut que l'antigène soit connu, que la maladie soit reproductible expérimentalement par immunisation au moyen de cet antigène et que l'anticorps réagissant avec cet antigène soit démontré par des techniques immunologiques classiques. Ici dans le cadre de l'hypoparathyroïdie chronique idiopathique quelques critères sont certains et d'autres sont moins sûrs. L'antigène certes, s'il est supposé comme étant du tissu parathyroïdien n'est pas connu quant à sa structure exacte et l'on sait que le tissu parathyroïdien est particulièrement antigénique ne serait-ce que par sa richesse en tissu vasculaire, aussi un antigène pur n'a-t-il pas été encore isolé. La maladie paraît avoir été reproduite expérimentalement par Lupulescu chez le chien et enfin la présence d'anticorps dans l'hypoparathyroïdie a été démontrée par immuno-électrophorèse qui est une méthode classique.

Mais dire qu'une maladie est auto-immune n'explique rien du tout car il faut expliquer pourquoi le système immunitaire d'un sujet devient capable de développer une réaction immunitaire contre les constituants de son propre organisme. Deux groupes d'hypothèses sont alors formulables : le premier implique une modification du système antigénique et le second une modification du système immunitaire constitué par les cellules immunologiquement compétentes. Dans l'optique d'une variation de l'antigène deux possibilités s'offrent à nous. Il peut s'agir de la libération d'un antigène jusque là latent ou sequestré (c'est le cas de l'isoimmunisation vis à vis de la thyroglobuline et peut-être de certains éléments du système nerveux). La modification antigénique peut être une modification telle que le système immunitaire reconnaisse cette structure comme une structure étrangère. Ces variations dans les structures pourraient être dues à des causes extérieures telles que bactériennes, virales, traumatiques ou ioniques. Dans ce dernier cas la possibilité de l'infection moniliaisique qui parfois est primitive pourrait alors trouver son fondement. Le second groupe implique une variation du système immunitaire : c'est la théorie centrale.

Une première série d'hypothèses dérivent de la théorie clonale de Burnett ; schématiquement, le système immunitaire d'un individu est conçu comme une population de cellules prédestinées dans leur capacité de réponse immunitaire ; chaque cellule répondant à un stimulus antigénique donné. Aussi dans le cas présent le sujet tolère les anticorps autologues car la population de cellules ou clone répondant à ce stimulus est supprimé ou interdit depuis le stade pré-natal. Qu'une cause survienne et réveille cet interdit, la tolérance de l'individu à ses propres antigènes est rompue et l'auto-immunisation survient. La théorie s'est progressivement modifiée et à l'ancienne "formule" à une cellule répond un anticorps, s'est substituée la "formule" à un gène répond un anticorps et alors on comprend l'étiologie héréditaire possible de la maladie ainsi que la possibilité de mutations (205).

Il est encore impossible de savoir laquelle de ces hypothèses se révèle exacte mais il est certain qu'une partie importante des hypoparathyroïdies ne rentre déjà plus dans le cadre des hypoparathyroïdies idiopathiques et on observe en ce moment un démantèlement de cette identité. Mais il paraît encore trop prématuré de vouloir classer avec nos connaissances actuelles qui sont très hypothétiques toutes les hypoparathyroïdies idiopathiques dans le cadre des maladies auto-immunes.

Après avoir passé en revue toutes les hypothèses physiopathologiques il est possible de proposer une classification des différentes

hypoparathyroïdies idiopathiques qui puisse satisfaire à la fois l'hypothèse de maladie auto-immune et celle faisant jouer un rôle prédominant à l'hérédité.

Il est possible d'isoler une forme congénitale néo-natale ; l'isolement de cette forme est justifié par la répartition de l'hypoparathyroïdie aux différents âges de la vie. On peut alors parler pour ces formes de mutations ou de maladie héréditaire, de modification de l'immunité.

La seconde classe serait représentée par les formes plus tardives dont cependant la majorité survient avant la fin de l'adolescence. La discussion fondamentale autour de ces formes est de savoir si elles sont acquises ou non et si oui de connaître la cause exacte.

Dans cette grande famille on peut distinguer plusieurs groupes : les formes familiales où l'hérédité joue un rôle certain, les formes associées à d'autres endocrinopathies et là, la pathologie auto-immune prend tous ces droits mais la raison du déclenchement de cette maladie est un grand mystère ; enfin le troisième groupe représente les formes apparemment isolées pour lesquelles aucun mécanisme physiopathologiques ne peut être évoqué mais peut-être que nos moyens d'investigation du système immunitaire surtout de l'immunité cellulaire ne sont pas encore assez fins pour mettre en évidence des troubles minimes et surtout les méthodes employées pour cette exploration ne sont guère quantitatives. En fait c'est à ce dernier groupe que l'on devrait réserver le terme d'hypoparathyroïdie chronique idiopathique car dans les autres cas si rien n'est certain, une approche de l'étiologie est déjà avancée.

CHAPITRE VIII

Traitement de l'hypoparathyroïdie idiopathique chronique

Le traitement de l'hypoparathyroïdie chronique est à peu près bien codifié et seules quelques particularités pourront être relevées. Le but du traitement est de substituer la parathyroïde déficiente. Plusieurs moyens sont alors possibles.

Le traitement substitutif paraît être le remplacement de la parathyroïde par une greffe de cette glande (48, 65, 85, 2, 107, III, 132, 157, 114, 144, 203).

Les premières greffes ont été réalisées par Pool en 1907. Le travail est repris par Léopold (132). Mais le premier résultat heureux a été rapporté par Paliard (157) en 1947 qui greffa une parathyroïde sur un malade qui présentait une tétanie parathyroïdoprive. Jordan lui obtint un succès immédiat mais celui-ci disparut rapidement après un rejet de la greffe (III). Les techniques de transplantation sont variables. Tout d'abord le greffon peut être différent et on a utilisé au début des adénomes parathyroïdiens mais les chances de succès dans ce cas sont très faibles en raison de la rareté d'histocompatibilité entre deux individus ; on a alors proposé d'utiliser des parathyroïdes de nouveaux-nés morts nés afin de diminuer l'antigénicité du tissu greffé mais là aussi les résultats sont assez décevants. En fait il faudrait, comme on le fait pour les greffes de rein ou les greffes cardiaques, réaliser une étude des groupes et des sous-groupes des receveurs et des donneurs, alors seulement en mettant toutes les chances avec soi en sachant qu'une seule différence dans les groupes amène un pourcentage de chance de succès à un niveau très bas, des résultats positifs seront notés. D'autre part en prenant un sujet jeune on augmente les chances thérapeutiques car les cellules sont entièrement sécrétoires jusqu'à l'âge de 10 ans (2).

Différentes techniques chirurgicales sont possibles l'implantation peut être directe dans une zone vasculaire (muscle, rate, moëlle osseuse) ou dans une région relativement peu vascularisée telle que la graisse sous-cutanée, ou on peut injecter par voie intra-veineuse une suspension de tissu parathyroïdien; enfin il est possible de réaliser une transplantation totale de la thyroïde avec anastomose des vaisseaux. Une dernière méthode a été utilisée afin de diminuer les risques de rejet (73) : il est possible de cultiver des fragments microscopiques de parathyroïdes et de les mettre en contact progressivement avec le sérum du receveur afin d'altérer progressivement les propriétés immunologiques du greffon. Il n'en reste pas moins que cette technique de greffe aussi séduisante soit-elle n'est pas encore au point et une étude du receveur et du donneur paraît souhaitable avant de proposer une intervention et peut être pourrait-on créer une "banque" qui servirait à centraliser les différentes hypoparathyroïdies et également les adénomes parathyroïdiens et par l'étude systématique des groupes de ces différents malades, on pourrait alors proposer une greffe avec un pourcentage de chance de réussite élevé sinon total.

Le second moyen mis à notre disposition est la substitution de l'hormone parathyroïdienne par l'injection de parathormone étrangère. Il s'agit là d'une méthode très satisfaisante mais d'une efficacité très réduite voire nulle. En effet il existe un anticorps qui apparaît très rapidement après des injections de parathormone et qui rend celle-ci inefficace. Si on donne la parathormone pure à un sujet on observe une action de celle-ci sur la diurèse phosphatée mais au bout du 12^e jour de traitement la diurèse phosphatée n'est plus influencée ; et le sérum d'un tel sujet mélangé à la parathormone pure et injecté à un autre individu reste sans efficacité sur la phosphaturie.

Aussi on devra recourir à des traitements palliatifs ; ceux-ci ont pour but de corriger les désordres biologiques de l'hypoparathyroïdie c'est-à-dire de diminuer la phosphatémie et d'augmenter la calcémie. Plusieurs moyens sont alors possibles soit par diminution de l'apport phosphaté dans le régime, soit en augmentant l'élimination phosphorée de la diurèse ou enfin en normalisant la calcémie par une vitamino-thérapie et par un apport calcique suffisant.

Nous donnerons ici la liste des aliments selon leur teneur en phosphore, mais il faut savoir qu'à l'heure actuelle on ne saurait prescrire un tel régime. Les aliments pauvres en phosphore sont :

- Les sucres et sucreries
- les confitures et le miel
- les légumes sauf les pois, les choux et les céleris
- les fruits frais
- le beurre
- les huiles de cuisine
- les fromages à la crème
- le lait maternel

Les aliments qui contiennent moyennement du phosphore sont :

- les pommes de terre
- les biscottes
- le lait de vache
- le lait concentré non sucré
- la viande de porc
- la viande de boeuf
- la viande de mouton
- la mayonnaise

Les aliments riches en phosphore c'est-à-dire contenant plus de 2 % de phosphore dans leur composition sont les suivants :

- le chocolat
- les féculents
- le pain complet
- les fruits secs
- le lait en poudre
- les viandes maigres
- la volaille
- les poissons
- la cervelle
- les fromages (camembert, roquefort, en particulier)

Certaines drogues ont pour action de favoriser l'élimination du phosphore soit par voie fécale, soit par voie urinaire. L'élimination par voie fécale est favorisée par les gels d'hydroxyde d'alumine ; les résultats sont

certainement positifs bien qu'incomplets. La dose est de 50 à 100 cm³ en trois prises lors des principaux repas. Les drogues qui favorisent l'élimination du phosphore par voie urinaire sont beaucoup plus discutables. Un seul médicament serait efficace : le Bénévide (II9) qui favoriserait l'élimination urinaire du phosphore. Mais chez le sujet normal on n'observe pas de diminution de la phosphorémie ou d'augmentation de la phosphaturie avec ce traitement ; seuls les hypoparathyroïdiens répondent à ce médicament. Et si certains auteurs trouvent une action à ce produit (I7, I6I), d'autres ne remarquent aucune action (60). Au total ce produit ne peut servir que de traitement adjuvant. On le prescrit à la dose de 250 à 1000 mg/j selon l'âge.

La calcithérapie reste avec la vitaminothérapie le traitement principal de l'hypoparathyroïdie. Le calcium peut être donné sous la forme de gluconate, de lactate ou de citrate. Deux voies d'administration sont possibles : per os pour le traitement d'entretien ou la forme injectable pour les accidents aigus. La dose quotidienne varie selon l'âge entre 2 et 8 g/j.

La vitaminothérapie a elle aussi pour but d'augmenter la calcémie mais avec un retard de 24 à 48 heures. Il est possible de donner la vitamine D2 sous forme pure (Stérogyl gouttes) les doses quotidiennes étant variables d'un malade à l'autre et dépendant de la calcémie. Le traitement peut également être entrepris avec le dihydrotachystérol ou AT 10 (Calcamine) les correspondances étant les suivantes : (94, I60)

40.000 UI de vitamine D2 = 1 mg d'AT10

Pour certains auteurs ce dernier produit ainsi qu'il a été démontré chez l'animal serait plus efficace que le calciférol car son effet est plus rapide et plus important (66).

Après avoir étudié les moyens de traitement il faut voir la conduite de celui-ci qui souvent est très difficile.

La conduite à tenir en cas d'accidents aigus est bien codifiée. On injecte du calcium par voie intra-veineuse dans les circonstances suivantes : crise comitiale, laryngospasme ou crise tétanique. Il sera possible de pratiquer des injections de calcium toutes les 3 heures mais la pose d'une

perfusion intra-veineuse paraît être la meilleure solution ; d'emblée on passera à la seringue 10 cm³ de gluconate de calcium. La crise aiguë cède alors immédiatement.

La seconde phase du traitement est la mise en route et la poursuite du traitement de fond. On conseillera une alimentation pauvre en phosphore tout en restant assez large dans le régime en prescrivant les aliments cités dans la première liste vue ci-dessus. Enfin les prises d'hydroxyde d'alumine peuvent être adjointes dans le but de diminuer l'absorption intestinale du phosphore.

La prescription de sels de calcium est indispensable ; les prises seront régulières tous les jours et fractionnées au cours de la journée. La dose quotidienne sera modifiée selon les résultats de la calcémie. La dose habituellement prescrite est de 2 à 8 grammes par jour .

Enfin l'adjonction de vitamine D est le complément indispensable, sinon la thérapeutique la plus importante de l'hypoparathyroïdie. La quantité à donner est souvent obtenue par tâtonnement mais il faut savoir que la dose initiale est souvent élevée et varie de 40.000 à 80.000 unités internationale de vitamines D₂. Mais parfois il est nécessaire de recourir à des doses beaucoup plus élevées atteignant 100.000 unités et même les dépassant (143). Les doses ultérieures seront aussi fixées sur les taux de calcémie. La posologie pourra alors être réduite à 10.000 ou 40.000 unités/jour.

Quelques règles paraissent devoir être tirées des différentes observations de la littérature (règles déjà rapportées par Chaptal). Le calcium et la vitamine D ne doivent être interrompus sous aucun prétexte ; la posologie de l'enfant est à peu près celle de l'adulte ; il est inutile d'associer la vitamine D et l'AT10 mais il faut choisir l'un ou l'autre ; les doses d'équilibre ne sont pas immuables mais subissent les fluctuations importantes notamment lorsque le malade subit une agression quelle qu'elle soit : maladie, intervention chirurgicale, traumatisme ou lors des changements de saison ou lors de fatigue ; on retrouve ici un peu les mêmes difficultés que celles qui émaillent l'équilibration d'un diabète par l'insuline.

Mais ce traitement amène une surveillance afin d'éviter les accidents de sur-dosage qui évolueraient vers la néphrocalcinose et sa redoutable complication : l'insuffisance rénale ; cette surveillance aura aussi pour but de dépister les sous-dosages qui resteraient infra-cliniques.

Celle-ci s'exercera sur deux plans : clinique d'une part et biologique d'autre part.

La surveillance clinique recherchera des signes d'hypocalcémie à type de tétanie mineure (fourmillements des extrémités par exemple) mais surtout des signes d'hypercalcémie qui se manifeste par une asthénie importante, une polyurie avec soif intense et des troubles digestifs allant des simples nausées aux vomissements. Ces différents symptômes doivent faire rechercher le plus rapidement possible l'hypercalcémie afin de pouvoir éviter en diminuant les doses thérapeutiques, la complication majeure de cette hypercalcémie qui est la néphrocalcinose avec le risque d'insuffisance rénale qu'elle entraîne. Cette complication est beaucoup plus redoutable que les complications neurologiques.

La surveillance biologique classique se faisait à l'aide du test de Sulkowitch qui se pratiquait quotidiennement comme un diabétique fait sa recherche de sucres dans les urines tous les jours. Il s'agit là d'une méthode simple semie-quantitative mais qui reste très approximative. Elle est réalisée en mélangeant un réactif et des urines à part égale. Le réactif est constitué d'une solution de 10 g d'acide oxalique, 10 g d'oxalate d'ammonium, 20 cm³ d'acide acétique glacial et 600 cm³ d'eau distillée. En présence d'une certaine quantité de calcium il se forme un précipité. S'il n'apparaît pas de précipité la réaction est négative et il existe une hypocalciurie ; s'il se forme un léger nuage la réaction est positive on en déduit que la calciurie est à un taux normal ; par contre, si le précipité devient important et laiteux la réaction est très positive et il existe une hypercalciurie. Si ce test a le mérite d'être simple à réaliser il reste très discutable du fait de la variation physiologique de la calciurie qu'il n'étudie qu'à un moment donné de la journée et cette calciurie varierait aussi selon le pH. Aussi la meilleure surveillance biologique reste le dosage périodique de la calcémie et de la phosphatémie au début quotidiennement et lorsque l'équilibre est atteint toutes les semaines puis tous les mois. Enfin un bilan rénal périodique est indiqué afin de voir si le traitement n'a pas un retentissement trop important sur les fonctions rénales.

C'est lors de l'échec de ce traitement médical ou lors d'une équilibration pratiquement impossible qu'il faudra savoir proposer la greffe

des parathyroïdes tout en se rappelant que les chances de succès sont dépendantes de la compatibilité entre le donneur et le receveur. Enfin une troisième possibilité thérapeutique pourrait peut-être s'offrir à nous dans un but étiologique : c'est le traitement de la maladie immunitaire si le processus pouvait en être dépisté au début.

Il paraît intéressant de savoir quels sont les résultats d'un tel traitement et pour ce faire nous étudierons l'évolution de la maladie bien entendu traitée car il serait impensable de laisser évoluer une telle maladie sans traitement. Certes l'évolution est comme son nom l'indique chronique. Mais les crises de téτανie réagissent immédiatement au traitement qui amène la stabilisation, les crises disparaissent complètement ; les troubles trophiques s'améliorent et les déficits psychiques s'atténuent. Seule la cataracte est définitive ; aussi nécessite-t-elle une intervention. Les surinfections mycosiques ne disparaissent jamais. Mais il faut savoir que le traitement actuel n'est absolument pas préventif contre l'apparition d'une maladie d'Addison ou autre endocrinopathie associée. Et il faut savoir que l'apparition d'une telle maladie grève considérablement le pronostic et les risques de mort sont beaucoup plus importants car la maladie d'Addison est beaucoup plus difficile à équilibrer dans ces conditions.

En fait le pronostic de la maladie sera transformé lorsque dans un premier temps on aura réussi à découvrir le mécanisme intime de l'hypoparathyroïdie et qu'on pourra alors ne plus l'appeler idiopathique et que dans un deuxième temps s'offrira la possibilité d'un traitement étiologique. En attendant la meilleure solution paraît être celle de la greffe qui a pour but de remplacer l'organe défaillant.

CONCLUSIONS

Après un bref rappel historique, anatomique, embryologique et physiologique des parathyroïdes dont la sécrétion joue essentiellement sur le métabolisme phospho-calcique par action directe de la parathormone sur le rein et sur l'os dans le but de maintenir une calcémie stable, nous présentons deux observations. La première succite un intérêt par le fait qu'à deux reprises une greffe de parathyroïdes a été réalisée mais sans succès, par le fait de troubles neurologiques et psychologiques. La seconde observation insiste surtout sur le diagnostic d'une crise convulsive et montre que l'hypoparathyroïdie peut-être associée à une néphropathie unilatérale.

Mais surtout ces observations s'ajoutent à la trentaine de formes néo-natales décrites dans la littérature et l'isolement de cette forme paraît souhaitable par la répartition des premiers signes de la maladie aux différents âges de la vie.

Les principaux signes d'appel de la maladie dans cette forme néo-natale sont représentés par :

- les crises convulsives
- les crises tétaniques
- le laryngospasme
- les vomissements
- les troubles cardiaques

Cette forme évoluera selon le même mode que les formes de l'adulte vers :

- la tétanie ou un tableau neurologique plus complexe
- une cataracte
- les troubles trophiques cutanés et dentaires
- une diarrhée
- les anomalies cardiaques surtout électrocardiographiques
- vers un état psychopathologique.

L'évolution vers ce dernier type ou vers un retard mental se fait sans que l'on sache si l'hypoparathyroïdie est la cause ou si elle n'agit (ce qui semble plus probable) que comme facteur favorisant d'un état préexistant. L'association de ces différents modes d'évolution plus ou moins complète, détermine les tableaux classiques de l'hypoparathyroïdie chronique.

D'autres formes peuvent être isolées et elles le sont aussi à l'intérieur des formes néo-natales:

- les formes familiales
- les formes associées à d'autres endocrinopathies

De toute façon l'évolution des formes néo-natales sera plus grave que la forme du grand enfant ou de l'adulte.

Biologiquement la maladie est caractérisée par une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une hypocalciurie et une hypophosphaturie et ces stigmates biologiques s'accompagnent de signes radiologiques osseux ou de calcifications intra-craniennes et de signes électriques (électromyogramme et électroencéphalogramme).

Mais surtout un test permettra de savoir si les parathyroïdes font défaut ou non : le test à la parathormone qui sera réalisé dans des conditions techniques rigoureuses pour pouvoir l'interpréter.

Le diagnostic différentiel se situe au niveau du diagnostic d'une hypocalcémie et principalement d'une hypocalcémie associée à une hyperphosphorémie. Dans ce dernier cadre on éliminera :

- l'insuffisance rénale chronique
- la tétanie du nouveau-né
- la pseudo-hypoparathyroïdie essentiellement par le test à la parathormone. En effet dans la pseudo-hypoparathyroïdie, il n'y a pas de réponse des récepteurs périphériques (rein, os) à la parathormone, alors que dans l'hypoparathyroïdie chronique on n'observe qu'une anomalie du système parathyroïdien.

Enfin une tentative d'explication physiopathologiques et pathogéniques sera donnée. Plusieurs théories s'opposent au premier abord :

- infectieuse
- héréditaire
- auto-immune

Le rôle de l'hérédité est certain (il existe des familles d'hypoparathyroï-

diens et le fait d'avoir un seul cas dans une famille ne signifie absolument pas qu'il ne s'agit pas d'une forme familiale car l'échantillonnage est trop petit). D'autre part l'origine auto-immune de la maladie est elle aussi démontrée tant expérimentalement que cliniquement (test de migration des macrophages présence d'anticorps anti-organes). Mais ces deux théories héréditaire et auto-immune, sont compatibles entre elles car les gènes sont les supports des anti-corps et à un gène correspond un anticorps.

Le traitement de la maladie aura deux buts : être substitutif à la glande déficiente ou simplement correcteur de cette déficience. Le traitement substitutif idéal est réalisé soit par des injections de parathormone mais des anticorps se développent rapidement et elles deviennent inefficaces ; soit par greffe de parathyroïdes mais à ce jour on n'a encore enregistré aucun succès mais peut-être pourrait-on envisager si l'étude des groupes immunologiques entre receveur et donneur était faite, une indication plus fréquente de ce moyen thérapeutique qui à l'heure actuelle reste rare. Aussi a-t-on recours à des traitements correcteurs qui agissent en diminuant la phosphorémie soit par un apport faible de phosphore par l'alimentation, soit en favorisant l'élimination fécale (par les gels d'alumine) ou urinaire (par le Bénévide) ; surtout ces traitements correcteurs apporteront du calcium et de la vitamine D. La surveillance du traitement recherchera les signes cliniques et biologiques de l'hypercalcémie afin de prévenir la néphrocalcinoze et par là l'insuffisance rénale.

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

M. MOZZICONACCI

J. FREZAL

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

C. MALLET.

BIBLIOGRAPHIE HYPOPARATHYROIDIE IDIOPATHIQUE

1. ACHAYR A. & PAYNE W.W.
Archiv. Dis. Child 1965 40 436
2. AKERS D. & MILLER
Homotransplantation of parathyroid gland in idiopathic hypoparathyroid.
Pédiatrics 1958 21 974
3. ALBRECHT K.
Stanungpapille bei Tétanie
Monatsch. f. psychiatr. U. Neurol. 1924 55:55
4. ALBRIGHT F. BURNETT Ch. SMITH P.H. & PARSON W.
Pseudohypoparathyroidism : an example of "Seabright bantam syndrom"
Endocrinology 1942 30 922
5. ALBRIGHT & FALLER
Hypoparathyroidism as a cause of osteomalacia. Case history
Journal of Clin. Endoc. and Metabol. 1956 16 419
6. ALBRIGHT F. & ELLSWORTH R.
Studies on the physiology of the parathyroid glands. I° calcium
ans phosphore ; studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism.
J. Clin. Investigation 1929 7 183
7. ALIAPOULOS
J. Clin. Endoc. 1966 26 897
8. ALLEN E.H. MILLARD F. & NASSIM J.R.
Hypo-hyperparathyroidism
Arch. of diseases in childhood 1968 43 295
9. ANDERSON J.R.
Lancet 1966 I 1173

10. APERIA
 Renal response to intravenous phosphate load in idiopathic
 hypoparathyroidism
 Acta Paediatrica Scandinavica 1967 56 357
11. ARDSEL VAN P.P.
 Maternal hyperparathyroidism as a cause of neonatal tetany.
 J. Clin. Endoc. 1955 15 680
12. ATTAL C. & MOZZICONACCI P.
 Traitement de l'hypoparathyroïdie de l'enfant par les greffes
 parathyroïdiennes.
 Problèmes actuels d'endocrinologie et nutrition
 Paris Expansion scientifique Française 1962 6° série p. 147
13. BADER
 L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright : 3 observations
 nouvelles avec épreuves à la thyrocalcitonine et au Ca 45
 Semaine des hôpitaux ; annales de pédiatrie 1968 25 1061/269
14. BALSAN S. & ALIZON M.
 Hypoparathyroïdie transitoire idiopathique du nourrisson
 Archives Françaises de pédiatrie 1960 25 1151
15. BARR D.P. MAC BRYDE C.M. & SANDERS T.E.
 Tetany with pressure I.C. elevated and papilloedema ; results
 of dihydrocholesterol.
 Tr. Asso. Am. Physio. 1938 53 227
16. BARRE
 Tétanie par hypoparathyroïdie
 Revue du praticien 1959 9 1633
17. BEIDLEMAN B.
 Treatment of chronic hypoparathyroidism with probenecid
 metabolism 1958 7 690
18. BENSON P.F. & PARSONS V.
 Hereditary hypoparathyroidism presenting with oedema in the
 neonatal period.
 Quarterly Journal of Medicine 1964 33 197
19. BERGSTRAND C.G. EKENGREN K. FIFIPSON R. & HUGGERT A.
 Pseudohypoparathyroidism familial incidence and comparaison
 with idiopathic hypoparathyroidism
 Acta Endoc. 1958 29 201
20. BERNARD R.
 Les pseudohypoparathyroïdies ; discussions nosologiques.
 A propos de 3 nouvelles observations Pédiatrie Lyon 1964 19 475

21. BERNHEIM M.
A propos d'un cas d'hypoparathyroïdie chronique primitive
de l'enfant.
Pédiatrie Lyon 1957 12 503
22. BETHENOD M.
Observations d'hypoparathyroïdisme chronique et primitive
élément familial
Pédiatrie Lyon 1964 19 159
23. BETHUNE J.E.
Effect of parathyroid extract on divalent ion excretion in
man
J. Clin. Endoc. 1968 28 673
24. BETHUNE J.F. SMITH L.F. & INONE
Renal phosphaturic response to parathyroid hormone admini-
stration and dietary intake of phosphorus in man.
J. Clin. Endoc. 1964 24 1103
25. BLIZZARD R.M.
Candidasis studies pertaining to its association with
endocrinopathies and pernicious anemia.
Pediatrics 1968 42 231
26. BLIZZARD R.M.
Clin. Exp. Immun. 1967 2 19
27. BLIZZARD R.M. CHEE & DAVIS
The incidence of parathyroid and other antibodies in the
sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism.
Clin. and Experimental Immunology 1966 1 119
28. BORDIER P. SAMUEL J. & de SEZE S.
Physiologie des parathyroïdes ; évolution et état actuel
des connaissances.
Revue du praticien 1966 16 149
29. BROD
Two cases of renal disease with unusual disturbance in
calcium metabolism.
Israël Journal of Medicine Sciences Jerusalem 1969
30. BROEDHEL J.K. & KOWALEWSKI S.
Isolierter Defekt der tubularen Cystin-Rückresorption in
einer familie . mit idiopathischem hypoparathyroidismus
Klin. Wschr. 1967 45 38

31. BRONSKY D. KIAMKO R.T. & WALDSTEIN S.
Familial idiopathic hypoparathyroidism
J. Clin. Endoc. and Metab. 1968 28 61
32. BRONSKY
Calcium and electrocardiogram. I° the electrocardiographic
manifestations of hypoparathyroidism.
American J. Cardiology 1961 7 823
33. BUCHS S.
Familiärer hypoparathyroidismus
Annales paediatrici, Basel 1955 184 364
34. BUCHS S.
Familiärer hypoparathyroidismus; hypoparathyroidie familiale.
Annales paediatrici, Basel 1957 188 724
35. BUTTERWORTH C.E. HAMILTON L.C. & ZHEUTLIN N.
Pseudohypoparathyroidism.
Am. J. Med. 1956 21 644
36. BUZDYGAN LEPPER NEUHAUSER & ROSENTHAL
Am. J. Dis. Child. 1961 102 168
37. CAMBIER J.
La maladie de Fahr : calcifications intra-cérébrales non artério-
scléreuses et ses rapports avec la tétanie.
Presse Med. 1952 60 765
38. Case reports of the Children's Memorial Hospital Chicago :
Idiopathic hypoparathyroidism. 1952 10 3011
39. Centre International de l'Enfance PARIS
ROYER P.
Cours sur le métabolisme du calcium chez l'enfant. 1963
40. CHAPTAL J.
Etude des variations nyctémérales dans le sang et les
urines de quelques constantes biologiques notamment du
phosphore et du calcium. Enregistrement "in vivo" et en
continu pendant 24 h. de la concentration urinaire du phosphore
Résultats obtenus chez un sujet normal et chez un enfant hypo-
parathyroïdien traité par AT 10 et vitamine D.
Semaines des Hôpitaux
Annales de Pédiatrie 1962 38 406/90
41. CHAPTAL J.
Hypoparathyroidie familiale ; étude clinique biologique et
thérapeutique Arch. Franc. Pédit. 1960 17 866

42. CHAPTAL J. & BONNET
 Hypoparathyroïdie primitive de l'enfant et problèmes connexes
 Montpellier Médical 1960 57 67
43. CHARLAS & PAUPE J.
 Le syndrome candidose hypoparathyroïdie chronique idiopathique
 insuffisance surrénale.
 Médecine Infantile 1967 74 405
- 44 CHASE & AURBACH
 Pseudohypoparathyroïdism : defective excretion of
 3' 5' A.M.P. in response to parathyroïd hormone.
 J. Clin. Endoc. 1969 48 1832
45. CHU H.Y. CHANG C. & YIN W.
 Idiopathic hypoparathyroïdism report of 14 cases with one
 autopsy record.
 Chinese Med. J. 1964 83 723
46. CLARKSON KOWLESSAR HOWRIGHT & SLEISENGER
 Clinical and metabolic study of a patient with malabsorption
 and hypoparathyroïdism.
 Metabolism 1960 12 1093
47. CONTAMIN F. & NICOLLE M.H.
 Les encéphalopathies hypocalcémiques ; aspects symptomatiques
 Presse Médicale 1964 72 2917
48. CONWAY JH. NICKEL W.F. & SMITH J.W.
 Homotransplantation of thyroïd and parathyroïd glands by
 vascular anastomoses.
 Plas. Reconst. Surg. 1959 469 479
49. COSTELLO J.M. & DENT C.F.
 Hypo-hyperparathyroïdism
 Arch. Dis. Child 1963 38 397
- 49bis. COLLINS - WILLIAMS C.
 Idiopathic hypoparathyroïdism with papilloedema in a boy of
 6 years of age ; report of a case associated with moniliasis
 and celiac syndrom and brief review of litterature.
 Pediatrics 1950 5 998
50. CORDEIRO & MARQUES PINTO
 Tétanie hypocalcémique par hypoparathyroïdie du nourrisson
 Revista portuguesa de Pediatria 1958 21 384

51. CRAIG W.S. & BUCHMANN M. F.G.
Arch. Dis. Child. 1958 33 505
52. CRAIG J.M.
Chronic moniliasis associated with Addison's disease
Am. J. Dis. Child. 1955 89 669
53. CURTIS DODGE & DAESCHNER
Cytomégalic inclusion disease associated with hypoparathyroidism
Pediatrics 1962 29 52
54. DAHL I.R. MAC FADEN S.D. & EISENBERG
Hypoparathyroidism associated with hyperthyroidism
Ann. Int. Med. 1962 57 635
55. DANIOLOS D.P.
Idiopathic hypoparathyroidism ; report of a case
Minn. Med. 1967 50 1083
56. DELAITRE R.
Tétanic néo-natale liée à une hypoparathyroïdie
Arch. Franc. Pediat. 1963 20 189
57. DANOWSKI T.S.
Induced and idiopathic hypoparathyroidism
Clin. Endoc. 1963 III 199
58. DEISS W.P.
Disease of the parathyroid gland.
Med. Times 1967 95 633
59. DENT C.E.
Discussion on the physiology and clinical disorders of the
pathology of parathyroid
Proc. Roy. Soc. Med. 1953 46 291
60. DESPOPOULOS
Probenecid in hypoparathyroidism ; absence of response phosphaturic
J. Clin. Endoc. Metab. 1958 18 n° 7
61. DI GEORGE A.
J. Pediat. 1965 67 907
62. DI GEORGE A.M. & PASCHKIS K.
The syndrom of Addison's disease hypoparathyroidism and
superficial moniliasis
A.M.A. 1957 94 476

63. DIMICH
Hypoparathyroidism : clinical observation in 34 patients.
Arch. Intern. Med. 1967 120 449
64. DRAKE T.G. ALBRIGHT F. BAUER W. CASTELMAN B.
Chronic idiopathic hypoparathyroidism ; report of 6 cases with
autopsy findings in one.
Ann. Intern. Med. 1939 12 1751
65. DUNPHY J.E. & JACOB S.W.
"Successful" implantation of heterologous parathyroid tissue
in man.
New. Engl. J. Med. 1961 264 371
66. DYMLING J.F.
Crystallin dihydrotachysterol in the treatment of hypoparathyroidism
Acta Med. Scand. 1968 184 333
67. EDGE W.E.B.
Hypocalcemia in infancy with special reference to cardiac
failure
South. Africa Med. J. 1963 37 10 262
68. EISENBERG E.
Effects of serum calcium level and parathyroid extracts on
phosphate and calcium excretion hypoparathyroidism patients.
J. Clin. Invest. 1965 6 942
69. ELIEL L.P.
Antagonism between parathyroid extract and adrenal cortical
steroids in man
J. Clin. Endoc. and Metab. 1965 25 457
70. ELLSWORTH R. & HOWARD J.E.
Studies on the physiology of the parathyroid glands some
responses of normal human kidneys and blood to I.V. parathyroid
extracts
Bull. John's Hopkins Hosp. 1934 55 296
71. ELRICK H. ALBRIGHT F. BARTTER F.C. FORBES A.P. & REEVES J.D.
Further studies on pseudo-hypoparathyroidism : report of 4
new cases.
Acta Endoc. 1950 5 199
72. ENGEL M.B.
Mobilisation of mucoprotein by parathyroid extract.
Arch. Path. 1952 53 339

73. ESCAMILLA R.
Premilary experience with transplants of cultured parathyroid
tissue in hypoparathyroidism.
Ann. Inter. Med. 1957 46 649
74. FANCONI A.
The familial syndrom of moniliasis, hypoparathyroidism and
adrenal cortex insufficiency
Schweiz Med. Wschr. 1967 97 1262
75. FANCONI A.
Transient congenital idiopathic hypoparathyroidism
Helv. Paediat. Acta 1967 22 342
76. FANCONI A.
Hypokalzämie in kindeesalter
Praxis Bern 1967 56 271
77. FANCONI HEINRICH & PRADER
Klinischer und biochemischer hypoparathyroidismus mit radio-
logischen hyperparathyroidismus.
Helv. Paediat. Acta 1964 19 181
78. FANCONI A. & PRADER A.
Hypocalcemia fits in neo-nates.
Lancet 1968 I 864
79. FOURMAN & ROYER
Calcium metabolism and the bone
Ed. Blackwell Oxford and Edinburg 1968
80. FOURMAN P.
Effect of calcium on mental symptoms in partial parathyroid
insufficiency.
Lancet 1967 II 914
81. FOURMAN P.
Parathyroid function in steathorrhoea with osteo-malacia
Schweiz Med. Wschr. 1964 94 886
82. FRANCOIS
Hypoparathyroidie chronique chez un enfant présentant un
syndrome morphologique de pseudo-hypoparathyroidisme
Pédiatrie Lyon 1965 20 437
83. FREDERICH A.
La vitamine D Metabolisme, action physiologique et pharmacolo-
gique Path. Biol. 1965 13

84. FRONCESCA O.A.
Neurological manifestation of hypoparathyroidism
Arch. Inter. Med. 1967 120 202
85. GAILLARD P.J.
Parathyroides greffes
Strasbourg Med 1961 12 263
86. GASS J.D. & MAC INTYRE
The syndrom of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis
idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease.
Amer. J. Ophtalm. 1962 54 660
87. GEERTINGER
Sudden unexpected death in infancy with special reference to
the parathyroids.
Pediatrics 1967 39 43
88. GOLONKA J.E. & DOODMAN A.D.
Coexistence of primary ovarian insufficiency primary adreno-
cortical insufficiency and idiopathic hypoparathyroidism.
J. Clin. Endoc. Metab. 1968 28 79
89. GRANSTROM K.O. & HED R.
Idiopathic hypoparathyroidism with cataract and spontaneous
hypocalcemia hypercalciuria.
Acta Med. Scand. 1965 178 417
90. GYORGY P.
Tetany without rickets in young infants non neo-nate tetany
Ann. Paediatrici 1964 202 407
91. HALLSTROM T.
Familial occurence of idiopathic hypoparathyroidism
Hereditas 1967 58 325
92. HALVER B.
The diagnostic value of determination of tubular reabsoprtive
capacity forglucose in parathyroid disease.
Acta Med. Scandi. 1968 184 311
93. HARRELL & STEINBERG A.
Observations on hypoparathyroidism
1° exfoliative dermatitis as presenting sign of hypoparathy-
roidism a case report.
2° inctivation of prathyroid hormone in a case of clinical
hypoparathyroidism.
J. Clin. Endoc. Metab. 1957 17 1904

94. HARRISON H.E.
Comparaison between crystalline dihydrotachysterol and calci-
ferol in patients requiring pharmacologic vitamin D therapy
New Engl. J. Med. 1967 276 894
95. HARRISON H.E.
Idiopathic hypoparathyroidism
Pediatrics 1956 17 442
96. HEATON FW. & FOURMAN P.
Magnesium deficiency and hypocalcemia in intestinal malabsorp-
tion Lancet 1965 II 50
97. HIEKKALA H.
Idiopathic hypoparathyroidism adrenal insufficiency and
moniliasis in children
Ann. Pediat. Fennia 1964 10 213
98. HINRICHS E.
Dental changes in idiopathic hypoparathyroidism juvenile
Oral Sur. O. Med. O. Path. 1956 9 1102
99. HIRRWITZ L.
Spontaneous hypoparathyroidism with megaloblastic anemia.
Lancet 1956 n° 6910
100. HUBER G. CHOLNOKY & ZOETHOUT
Congenital aplasia of parathyroid glands and thymus
Arch. Dis. Child. 1967 42 190
101. HUNG W. MIGEON C.J. PARROTT R.H.
Possible autoimmune basis for Addison's disease in 3 siblings
one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia
and superficial moniliasis.
New Engl. J. Med 1963 269 658
102. HYPOPARATHYROIDIE
XII° Congrès des pédiatres de langue française
Ed. Dehan Montpellier 1959
103. IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM
Lancet 1957 II 1246
104. JACKSON W.P.
Steatorrhea and hypoparathyroidism
Lancet 1957 I 1086

- I05. JACKSON W.P.H.
Post thyroidectomy hypoparathyroidism, hypothyroidism exophthalmus and galactorrhea with normal menstruation : metabolic response to probenecid
J. Clin. Endoc. 1956 16 1245
- I06. JACKSON I.M.
Addison's disease with idiopathic hypoparathyroidism.
J. Clin. Endoc. 1967 27 348
- I07. JACOB S.W.
An evaluation of heterologous tissue in parathyroid deficiency
Surg. Forum 1961 12 114
- I08. JEUNE M.
Problème de l'hypoparathyroïdie chronique chez l'enfant
Rev. Lyonnaise Med. 1965 14 n° 16
- I09. JOHNES K.H. & FOURMAN P.
Effects of infusion of magnesium and calcium in parathyroid insufficiency
Clin. Science 1966 30 139
- II0. JORDAN A. & KILLSALL A.R.
Observations on a case of idiopathic hypoparathyroidism
Arch. Inter. Med. 1951 87 242
- III. JORDAN G.L. FOSTER R.P. & CURD G.W.
The treatment of hypoparathyroidism by homotransplantation
Transpl. Bull. 1958 5 49
- II2. KAISER W.
On the fonction tests of the parathyroid glands.
Med. Welt 1966 11 511
- II3. KEERL G.
Ophtalmologica Basel 1960 139 363
- II4. KEMPE C.H. & JAWETZ M.J.H.
Preliminary experiences with transplants of cultured parathyroid tissue in hypoparathyroidism.
Transplant. Bull. 1958 5 155
- II5. KENNY F. & HOLLIDAY M.
Hypoparathyroidism moniliasis Addison's disease and Hashimoto's disease
New Engl. J. Med. 1964 271 708

- II6. KLEIN R.
Hypoparathyroidism in Gardner
Endocrine and genetic disease of childhood I vol. 1969
- II7. KLOTZ H.P. & KAHN F.
Le soi-disant "pseudo-hypoparathyroïdisme" et les tétanies
neurogènes
Semaine des Hôpitaux 1957 33 3772
- II8. KLOTZ WITCHITZ & KLEIMANN
L'épreuve d'hypocalcémie provoquée par l'E.D.T.A. Na² TEST
d'exploration fonctionnelle des parathyroïdes
Ann. Endoc. 1963 24 1068
- II9. KOLB F.O. & RUKES J.M.
Effects of Benemid (probenecid) in the treatment of hypoparathyroidism and pseudo-hypoparathyroidism.
J. Clin. Endoc. Metab. 1954 14 785
- I20. KOOH S.W.
Experimental parathyroid hormone deficiency produced by injection of antibodies to bovine parathyroid hormone
Canada J. Physiol. Pharmacol. 1968 46 441
- I21. KOPIN & ROSENBERG
Idiopathic hypoparathyroidism ; report of a case with autopsy
Ann. Inter. Med. 1960 53 n° 6
- I22. KUNIN A.S.
The syndrom of hypoparathyroidism and adrenocortical insufficiency a possible sequel of hepatitis
Am. J. Med. 1963 34 856
- I23. KUNSTADTER R.H.
Idiopathic hypoparathyroidism in the new-born
Am. J. Dis. Child. 1963 105 499
- I24. LACHMANN A.
Hypoparathyroidism in Denmark aclinical study
Acta Med. scandinav. 1941 121 1269
- I25. LEE & FRANTZ
Familial pseudo-hypoparathyroidism role of parathyroid hormone and thyrocalcitonine
New Engl. J. Med. 1968 279 1179

- I26. LEFEBVRE J.
Physiologie et exploration électrologique des syndromes musculaires et neurologiques de l'hypoparathyroïdie de l'enfant
Dehan Montpellier 1959
- I27. LEHNER
Classification and clinico pathological feature of candida infection in the mouth
Ed. Edinburg and London Linvingstone 1966
- I28. LEIFER F. & HOLLANDER W.
Idiopathic hypoparathyroidism and chronic adrenal insufficiency a case report.
The J. Clin. Endoc. Metab. 1953 13 n° 10
- I29. LELONG M.
Hypoparathyroïdie familiale (discussion des rapports entre hypoparathyroïdie primitive et pseudo-hypoparathyroïdie) biopsie rénale dans un cas.
Ann. Ped. 1962 38 II30/222
- I30. LELONG M.
Syndrome d'hypoparathyroïdie familiale avec hypercalciurie
Ann. Ped. 1968 44 I045/253
- I31. LELONG CANLORBE & PAUPE
Hypoparathyroidisme with superposed Addison's disease in a child
J. Clin. Endoc 1948 8 674
- I32. LEOPOLD S. & JONAS I.
Chronic adult idiopathic tetany report of a case
Am. J. Med. Science 1932 4 418
- I33. LEVIN P. KUNIN A.S. DONAGHY R.M.P. HAMILTON W. & MAURER J.J.
Intra-cranial calcification and hypoparathyroidism
Neurology 1961 II I076
- I34. LOBDELL D.H.
Congenital absence of parathyroid glands
Arch. Path. 1959 67 412
- I35. LOVESTEDT S.A.
The dental picture of spontaneous parathyroid insufficiency
Oral Surg. O. Med. O. Path. 1950 3 396

- I36. LUBDELL D.
The spontaneous diurnal variation of urinary phosphate excretion and its relation to the parathyroid hormone test
Helv. Paediat. Acta 1957 12 179
- I37. LUPULESCU A.
Experimental iso-immune hypoparathyroidism in rats
Nature 1965 206 415
- I38. LUPULESCU A.
Experimental investigation of immunology of the parathyroid gland
Immunology 1968 14 475
- I39. LYLE D.J.
Ocular syndrom of cataract and papilledema in manifest form of parathyroid deficiency
Tr. Am. Opht. Soc. 1947 45 101
- I40. MAC GREGOR M.E. & WHITEHEAD T.
Pseudo-jupoparathyroidism : a description of three cases and a critical appraosal of earlier account of the disease.
Arch. Dis. Child 1954 29 398
- I41. MAC INTYRE J.D.
The syndrome of keratoconjunctivity superficial moniliiasis idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease
Am. J. Ophtalm. 1962 54 660
- I42. MAC KINNEY A.S.
Idiopathic hypoparathyroidism presenting as chorea.
Neurology 1962 12 485
- I43. MALLOY B.M. & WOODRUFF C.W.
Addison's disease in three six years old boy
J. Dis. child. 1958 95 364
- I44. MARTIN E. & BOURDILLON J.
Un cas de tétanie idiopathique chronique. Echec thérapeutique de la greffe d'un adénome parathyroïdien
Rev. Med Suisse Romande 1940 14 1166
- I45. MARTIN H.E. MEHL J. & WERTMAN M.
Med. Clin. N. America 1952 36 1157
- I46. MATHIEU H.
L'hypoparathyroïdie chronique primitive avec lésion d'ostéomalacie
Annales de P\$diatrie 1961 37 921/153

- I47. MEYER B. & PAUPE J.
Mort subite du nourrisson et hypocalcémie
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 1963 n° I
- I48. MICHAUX L. GALLOT BUDGE KOUPEERNICK & SEVESTRE
Arriération mentale avec tétanie comitialité cataracte
calcifications cérébrales, densification osseuse et dysmorphie
Arch. Fr. Pediat. 1956 13 923
- I49. MILHAUD G. BOURCHON J.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du
calcium 45 ; l'hyper et l'hypoparathyroïdie
Comptes rendus Hebd. Acad. Sciences PARIS 1964 258 n° 12
- I50. MILHAUD
Le cancer de la médullaire de la thyroïde et le syndrome
d'hypercalcitonine
Presse Med. 1969 77 2129
- I51. MONEY J.J. & ENRHARDT A.
Préservation of Q.I. in hypoparathyroïdie of children
Am. Mental Defic. Along 1966 71 237
- I52. MONNET
Hypoparathyroïdie du nouveau-né ; rapport d'une observation
Pédita. Lyon 1957 12 937
- I53. MORSE W.I. COCHRONE W.A. & LANDRIGAN P.I.
Familia hypoparathyroïdism with pernicious anemia, steatorrhea
and adrenocortical insufficiency a variant of micoviscidosis
New Engl. J. Med. 1961 264 1021
- I54. MOSCHLOWITZ A. ABRAHAUROV A. & PISANTI S.
Hypoparathyroïdism seizures and intra-uterine hypocalcemia
Pediatrics 1969 44 401
- I55. MOZZICONACCI P.
Hypoparathyroïdie chronique à début néo-natal
Rev. Fr. et. Clin. Biol. 1959 4 263
- I56. NALLY J. & COURVOISIER B.
Etude des anomalies dentaires dans les syndromes d'insuffi-
sance parathyroïdienne
Schw. Monatsschrift Zahn. 1953 63 764

- I57. PALIARD A. & PLANCHU M.
Un cas de tétanie parathyroïdienne grave traité avec un grand succès par la greffe d'une glande parathyroïdienne de la maladie de Recklinghausen.
Lyon Medical I947 I77 I8I
- I58. PAPAIZIAN & KOCH
Monilial granuloma with hypoparathyroidism ; report of a case treated with amphotericine B.
New Engl. J. Med. I960 262 I6
- I59. Les parathyroïdes en pathologie infantile
Med. Infantile I967 n° 5 p. 37I
- I60. PARFITT A.M.
AT IO and dihydrotachysterol
Austria Ann. Med. I967 I6 II4
- I6I. PASCALE L.R. DUBIN A. & HORRMAN W.S.
Influence of benemid in urinary excretion of phosphate in hypoparathyroidism
Metabolism I954 3 462
- I62 Pathologie des parathyroïdes
Rev. du Praticien I966 I6 n° 2 p. I33
- I63. PAUPE J. & BERCKMAN M.
Le coeur au cours de l'hypoalcémie du nourrisson.
Med. Infant. I960 67,63
- I64. PAUPE & CHARLAS
Exploration des parathyroïdes chez l'enfant
Med. Inf. I967 74 n° 5
- I65. PAUPE & MEYER
Parathyroïdes et mort subite du nourrisson
Med. Inf. I967 74 4I9
- I66. PAUPE & SAINT-MARTIN
Aux frontières de l'insuffisance parathyroïdienne
Med. Inf. I967 I6 4I3
- I67. PEDEN V.H.
True idiopathic hypoparathyroidism as a sex linked recessive trait
Am. J. Hum. Genet. I960 I2 323

- I68. PERLEMUTER L. & PAUPE J.
Physiologie des parathyroïdes
Med. Inf. 1967 74 371
- I69. PERLEMUTTER M.
Idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease
Am. J. Med. 1956 21 634
- I70. POHJALA S.
Acta Ophthal 1962 40 255
- I71. POLONOVSKI Cl. & FRANCOIS R.
Physiologie des parathyroïdes et exploration biochimique du
syndrome d'hypoparathyroïdie
Ed. Dehan XXVII^e Congrès des Pédiatres Langue Française 1959
- I72. QUINTO LEIKIN & HUNG
Pernicious animiain a young girl associated with idiopathic
hypoparathyroidism familial Addison's disease and moniliiasis.
J. Pediatrics 1964 64 241
- I73. REIDENBERG
Hypercalciurie during acidosis in hypoparathyroidism
Proceedings Soc. Exper. Biol. Med. 1968 127 I
- I74. RHYME J. & CARRIKERF.
Idiopathic hypoparathyroidism and bilateral congenital
glaucoma in the neo-natal period.
Pediatrics 1956 18 448
- I75. RICHTER Pl. & CHUTORIAN A.B.
Familial hypoparathyroidism ; cases report and a review of
the litterature.
Neurology 1968 18 75
- I76. ROBINSON KALLBERG & CROWLEY
Idiopathic hypoparathyroidism presenting as dementia
Brit. Med. J. 1954 4878 n° 20
- I77. ROBINSON C.J. MARTIN T.J. & MAC INTYRE
Lancet 1966 II 83
- I78. ROGERS H.M.
Acute psychosis associated with hypercalcemia a complication
of hypoparathyroidism
Southern Med. J. 1968 61 94

- I79. ROSE G.A.
Neurological complications and electroencephalographic changes
in hypoparathyroidism
Acta Neuro. Scand. 1966 42 537
- I80. ROTH B.
Action of hypoparathyroidism on the central nervous system
Prob. Actuel Endoc. Nutrition 1966 10 323
- I81. ROYAL SOCIETY OF MEDECINE LONDON
Paediatrics aspects of hypoparathyroidism by Mac Gregor
Proceeding Roy. Soc. Med. 1968 61 583
- I82. ROYER P. LESTRADET M. MINIBUS C.M. & FREDERICH A.
L'épreuve de phosphodiurèse provoquée par la parathormone et
le diagnostic de la pseudo-hypoparathyroïdie chez l'enfant
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 1959 4 1207
- I83. ROYER LESTRADET HELLUIN & MENIBUS
Les syndromes d'insuffisance parathyroïdiennes sans hypopa-
rathyroïdie anatomique (crétinisme hypoparathyroïdien, pseudo-
hypoparathyroïdie, nanisme hypoparathyroïdien).
XXVII^e Congrès Pédiat. Lang. Fran. Montpellier Dehan Ed. 1959
- I84. RUSSEL
Hypoparathyroidism and malabsorption
Brit. Med. J. 1967 3 781
- I85. SAINT-MARTIN & PAUPE
Insuffisance parathyroïdienne de l'enfant
Med. Inf. 1967 74 397
- I86. SALVESEN H.A.
Osteomalacia and sprue
Acta Med. Scandin. 1953 146 290
- I87. SALVESEN & BOE J.
Idiopathic hypoparathyroidism ; observations on 2 cases, one
complicated with moniliasis and idiopathic steatorrhea and
one with an unusual degree of calcium deposition in the bones
Acta Endoc. 1953 214
- I88. SANDER C.
Die frühetetanien des jungen Säufings als Ausdruck eines
transitorischen idiopathischen Hypoparathyroidismus.
Zeint Schrift Kinder 1967 99 211

- I89. SANO T.
Chronischen idiopathischer Hypoparathyroïdismus mit
moniliasis
Helv. Pediat. Acta 1956 II 653
- I90. SCAIFF WERTHERIMER S. KLOTZ H.P. GAILLARD G. ROBEL P. &
TUTIN M.
Résultats de l'exploration endocrinienne systématique chez
65 malades atteints de cataracte endocrinienne en apparence
isolée
S.H.P. 1958 34 2545
- I91. SCHMIDT M.B.
Verh. Deutsch Ges. Path. 1926 2I 212
- I92. SCHULMAN J. & RATHER M.
Idiopathic hypoparathyroïdism with bony demineralization
and cardiac decompensation.
Pediatrics 1955 16 848
- I93. SCHUPBACH & COURVOISIER
Existe-t-il un pseudo-hypoparathyroïdisme
Schw. Med. Wsch. 1949 79 887
- I94. SCHWARTZ G.
Diagnosis of parathyroïd gland disease
Hippokrates 1966 37 977
- I95. SEIZURES AND Hypoparathyroïdism
J.A.M.A. 1967 20I 693
- I95 bis. SE MO SUH FRASER D. & SANG WHAY KOOH
Pseudo-hypoparathyroïdism : responsiveness to parathyroïd
extract induced by vitamin D2 therapy
J. Clin. Endoc. Metab. 1970 30 609
- I96. SIMPSON
The neurological manifestations of idiopathic hypoparathy-
roïdism
Brain 1952 76
- I97. SIMPSON J.A.
Dermatologic changes in hypocalcemia
Brit J. Derm. 1954 66 I
- I98. SIURALA M.
Intestinal absorption and auto-immunity in endocrine disorders
Acta Med. Scand. 1968 184 53

199. QMITH G.W.G. DAVIS & FOURMAN
Calcium deprivation in hypoparathyroidism , a method of
diagnosis using sodium phytate.
Lancet 1960 II 510
200. SMITH P.K. OLLAYOS R.W. & WINCKLER A.W.
J. Clin. Invest. 1943 20 47
201. SOPER R.T. MASON E. & BUCKWALTER J.
Hypoparathyroidism in children and adolescents
Pediatrics 1957 20 1097
202. SPINNER M.W.
Clinical and genetical heterogeneity in idiopathic Addison's
disease and hypoparathyroidism
J. Clin. Endoc. 1968 28 795
203. STERLING J.A.
Transplantation of homologous parathyroid gland in the treat-
ment of chronic tetany ; 3 to seven year follow-up on 3
patients.
Ann. New-York Academy Sciences 1960 87 50
204. SUTPHIN ALBRIGT & MAC DUNE
5 cases of idiopathic hypoparathyroidism associated with
moniliasis
J. Clin. Endoc. 1953 3 625
205. SWEETMAN W.P.
Juvenile familial endocrinopathy due to autoimmunity
Med. Times 1968 96 312
206. SWEETMAN W.P.
Juvenile familial endocrinopathy
Lancet 1966 I 463
207. TAITZ ZARATE SALVADOR & SCHWARTZ
Congenital absence of parathyroid thymus gland in an
infant (III and IV pharyngeal pouch syndrom)
Pediatrics 1966 38 412
208. TANCREDE CHACHIGNOT R.M.
Les manifestations encéphaliques de l'insuffisance parathy-
roïdienne
Thèse Paris n° 859 1956
209. TATIROSAN J.
Idiopathic hypoparathyroidism : report of a case
J. Maine Med. Ass. 1966 57 302

210. TAYBI H. & KEELE D.
Hypoparathyroidism : a review of the litterature and report
of 2 cases in sisters one with steatorrhea and intestinal
pseudo-obstruction
Am. J. Roentgenology 1962 88 432
211. THORPE & HONDLEY
Chronic tetany and chronic mycelial stomatis in a child
aged 4 1/2 years
Am. J. Dis. Child. 1929 38 328
212. TIGHE W.J.
Temporary hypoparathyroidism following radio-active iodine
treatment for thyroxicosis
J. Clin. Endoc. 1952 12 1220
213. DE TONI
A proposito die case di due cosidi ipoparatiroidismo
idiopatico
Minerva Pediatrica 1955 7 1535
214. VAGUE J. GIRAUD P. BERNARD R. MILLER G. & BERNARD P.
Hypoparathyroidie de la première enfance ; évolution clinique
et biochimique
Ann. Endo. 1959 20 312
215. VALDES - DAPENA M.A.
Sudden and unexpected death in infancy : a review of the
world litterature 1954-1966
Peidatrics 1967 30 123
216. VERBANCK M. & TOPPET N.
Etude la régulation du métabolisme du phosphore chez un hypo-
parathyroïdien ; influence de la calcémie sur l'excrétion
urinaire du phosphore et sur les variations de la phosphorémie
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 1961 6 239
217. VISAKORPI J.K. & GERBER M.
Hypoparathyroidism with steathorrhea and some feature of
pernicious anemia in 5 years old girl
Ann. Paed. Fenniae 1963 9 128
218. WALLACH S.
Tissue distribution of electrolytes Ca 47 Mg 28 in experimen-
tal hyper et hypoparathyroidism
Endoc. 1966 78 n° 1
219. WATSON
Hypo-hyperparathyroidism Proc. Roy. Soc. Med. 1968 61 287

220. WEEKERS
Ophtalmologica 1944 107 257
221. WEILL J. & BOUCHARD J.
Cardiomégalie liée à une hypocalcémie chronique
Bull. Soc. Med. des Hôpitaux 1967 118 659
222. WEINMANN G.
On the evaluation of the parathyroid function with the
hypercalcemia and E.D.T.A. tolerance test.
Arch. Klin. Med. 1966 212 216
223. WERNLY M.
Diagnosis of parathyroid disease
Schw. Med. Wschr. 1967 97 1234
224. DE WERRA P.
A propos d'un cas d'hypoparathyroïdie primitive
Schw. Med. Wschr. 1968 98 25
225. WHITAKER J.
The syndrome of familial juvenil hypoadrenocorticism
hypoparathyroidism and superficial moniliasis
J. Clin. Endoc. Metab. 1956 16 1374
226. WILKINS L.
Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood
and adolescence
Springfields Charles C. Thomas 1968
227. WILLIAMS
Textbook of endocrinology
Ed. W.B. Saunders Philadelphia 1962
228. WILLIAMS E. & WOOD C.
The syndrome of hypoparathyroidism and steatorrhea
Arch. Dis. Child. 1959 34 302
229. WUEPPER K.D.
Moniliasis autoimmune polyendocrinopathy and immunologic
family study
Clin. Exp. Immu. 1967 2 71
230. YONIS Z.
Primary hypoparathyroidism in an infant hypoplastic aberrant
parathyroid glands in the pharyngeal submucosa
Am. J. Dis. Child. 1962 104 307

231. YU

The electrocardiographic changes associated with hypercalcemia
and hypocalcemia

Am. J. Med. Sci. 1952 224 413

232. ZELLWEGER & GIRARDET

Zur problematik des pseudo-hypoparathyroïdismus und des
hypoparathyreotischen Kretinismus

Helv. Paed. Acta 1951 6 184.

